Der Einfluß von Psychopharmaka auf den Dexamethason-Suppressions-Test (DST) bei depressiven Patienten

Pilar Orengo

1980

DER EINFLUSS VON PSYCHOPHARMAKA AUF DEN DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS-TEST (DST) BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN

Pilar Orengo

AUS DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

DER EINFLUSS VON PSYCHOPHARMAKA AUF DEN DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS-TEST (DST) BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

UNIV. LEIDEN BIBL.

vorgelegt von

Pilar Orengo
aus Madrid

München 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Benkert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 12. 1980

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Die Cortisolsekretion bei affektiven Erkrankungen: Ein Überblick	12
III.	Regulation der Cortisolsekretion	30
IV.	Einfluß psychotroper Substanzen auf den Dexamethason-Suppressions-Test (DST)	38
V.	Ergebnisse und Diskussion	63
VI.	Schlußbetrachtung	66
VII.	Zusammenfassung	69
VIII.	Literaturverzeichnis	72

Einleitung

Die biologische Depressionsforschung der letzten Jahre hat eine Vielzahl von Hinweisen erbracht, wonach bei einer Gruppe depressiver Patienten biologische Faktoren für die Ätiologie der Erkrankung verantwortlich sind (SCHILDKRAUT, 132,133). Diese Gruppe wird als endogen depressiv definiert und reagiert gut auf somatische Therapieformen. Den übrigen depressiven Syndromen liegen vorwiegend psychologische und soziale Ursachen zugrunde, und sie können durch somatische Therapie oft nur wenig gebessert werden.

Die Differenzierung zwischen endogenen und neurotischen oder reaktiven Depressionen ist für die Auswahl geeigneter Behandlungsmethoden von ebenso großer Bedeutung wie für wissenschaftliche Untersuchungen an depressiven Kranken. Vor allem die Prüfung der antidepressiven Wirkung neuer Psychopharmaka bedarf sorgfältiger diagnostischer Zuordnung.

Der fehlende wissenschaftliche Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit einiger Antidepressiva gegenüber Placebo (MORRIS und BECK, 108) kann neben anderen Ursachen auch auf den Verzicht diagnostisch sauberer homogener Patientengruppen zurückzuführen sein (BENKERT et al.,9a). Den diagnostischen Zuordnungen liegen eine Vielzahl klinischer Kriterien zugrunde, die nicht unterschiedlich gewichtet werden und nicht immer zu einem einmütigen Urteil auch erfahrener Kliniker führen. Es existiert eine Vielzahl verschiedenartiger diagnostischer Untersuchungsverfahren, wie das ICD-System (105), die Research Diagnostic Criteria (SPITZER et al., 140), die Newcastle-Scale (CARNEY und SHEFFIELD, 21), die Feighner-Kriterien (FEIGHNER et al., 50), die Kriterien für endogenomorphe

Depression (KLEIN, 84) und die auf Familiendaten basierenden diagnostischen Kriterien (ANDREASEN et al., 5), um nur einige zu nennen. All diese Klassifikationssysteme haben das Problem der korrekten diagnostischen Zuordnung nicht gelöst. So zeigten NELSON et al. (111), daß 72% der Patienten mit der Entlassungsdiagnose reaktive Depression die Kriterien für eine primäre affektive Erkrankung (primary affective disorder) gemäß dem RDC-System erfüllten. Daher werfen sie die Frage nach der Spezifität derartiger diagnostischer Kriterien auf. Auch FEINBERG et al. (51) weisen auf die Gefahr von 30% Fehldiagnosen auf der Grundlage der RDC-Kriterien hin.

Bei einem Vergleich der Patientenzahlen, die anhand verschiedener diagnostischer Systeme untersucht wurden, stellten ZISOOK et al. (156) fest, daß zahlreiche Patienten, die für ein System die Aufnahmekriterien erfüllten, bei alternativen Klassifikationssystemen ausgeschlossen werden.

Unter Einbeziehung genetischer Methodologie entwickelten WINOKUR et al. (149,150,151,152,153,154) das Konzept der reinen depressiven Erkrankung (Familial Pure Depressive Disease = F.P.D.D.), das sie der depressiven Spektrum-Erkrankung (Depression Spectrum Disease = D.S.D.) gegenüberstellten. Der erstgenannte Erkrankungstyp liegt immer dann vor, wenn eine Depression bei einer Person auftritt, bei der ein Verwandter ersten Grades eine affektive Erkrankung hat. Die depressive Spektrumkrankheit (D.S.D.) tritt bei Patienten auf, in deren Familienanamnese Alkoholismus und antisoziale Persönlichkeitsstörungen bekannt sind. Wegen einiger Unstimmigkeiten, die zu falsch-negativen Ergebnissen führten, wurde die

F.P.D.D.-D.S.D. Dichotomie noch um eine weitere Gruppe, nämlich die ohne psychiatrische Familienanamnese (Sporadic Depressive Disease = S.D.D.), ergänzt. In einer Gegenüberstellung dieser auf die Familienanamnese gestützten diagnostischen Zuordnung mit den RDC-Kriterien, zeigten ANDREASEN und WINOKUR (6) die geringere Schärfe des RDC-Systems von SPITZER et al. Gleichzeitig konnten sie nachweisen, daß das genetische Konzept geeignet ist, prognostische Aussagen über den Erfolg antidepressiver Therapie zu machen. So soll bei Patienten mit depressiver Spektrumskrankheit (D.S.D.) der Erfolg somatischer Behandlung am geringsten sein, was mit der klinischen Erfahrung gut übereinstimmt.

Auf die Bedeutung der pharmakologisch durch Antidepressiva induzierten passageren Hypomanien für den diagnostischen Prozeß weisen AKISKAL et al. (4) hin. Auf der Grundlage der pharmakogen induzierten hypomanischen Nachschwankung und der Familienanamnese können zwischen 88-100% primärer affektiver Erkrankungen zuverlässig diagnostiziert werden. In der klinischen Praxis allerdings bereitet die Abstützung einer Diagnose allein auf nichtsymptomatologische Befunde erhebliche Schwierigkeiten.

Auch der Versuch, die klassifikatorischen Probleme mit statistischen Analysen klinischer Daten zu lösen, hat nicht zur erforderlichen diagnostischen Trennschärfe zwischen neurotisch und endogen depressiv beigetragen (KILOH, 81).

Die zahlreichen Versuche mit den validierten Skalen und Einbeziehung nicht-symptomatologischer Kriterien, die mehr oder weniger intuitiv gestellten Diagnosen abzusichern, haben bislang keine zufriedenstellenden Ergebnisse erbracht. Wie KENDELL (80) herausstellt, haben die neuen Ansätze vielmehr dazu geführt, daß es mehr

anstatt weniger konkurrierende Klassifikationssysteme gibt. Lediglich über die auf LEONHARD (96) zurückgehende und später durch ANGST (7) und PERRIS (114) wissenschaftlich abgesicherte Unterscheidung zwischen bipolarer und unipolarer Depression herrscht weitgehende Übereinstimmung. KENDELL (80) deutet in seiner Bilanz der gegenwärtigen diagnostischen Unsicherheit darauf hin, daß man wohl solange mit Unschärfe und Mißverständnissen leben müsse, bis genügend Kenntnisse über das psychologische Substrat der Depression erarbeitet wird, um darauf ein neues Klassifikationssystem zu gründen.

Die Fortschritte der biologischen Psychiatrie haben Hinweise dafür geliefert, daß pathophysiologische Korrelate bei einer Gruppe Depressiver laboranalytisch zugänglich sind. Ein Ziel dieser Forschungsrichtung war es daher zu prüfen, inwieweit klinische Diagnosen durch Laborparameter abgesichert werden können. Basierend auf der Katecholamin- bzw. Indolamin-Hypothese der affektiven Erkrankungen (SCHILDKRAUT,133; MURPHY et al.,110) wurden biologische Faktoren herausgearbeitet, die für die Ätiologie der endogenen Depression ausschlaggebend sind. So fanden ASBERG et al. (2,3) eine bimodale Verteilung der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor endogen depressiver Patienten, während BECKMAN und GOODWIN (8) behaupteten, der therapeutische Erfolg mit trizyklischen Antidepressiva (TCA) hänge vor allem von der Konzentration des 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (MHPG) im Urin vor der Behandlung ab. Diese Beobachtungen stützen die These, wonach es zwei verschiedene biologisch begründbare Depressionsformen gäbe, nämlich eine mit Serotoninmangel (verminderter Abtransport von 5-HIAA im Liquor) und eine mit Noradrenalinmangel, bei der das MHPG, der Hauptmetabolit des Noradrenalins, im Urin vermindert ist. Auf der Grundlage der Sekretion von

Katecholaminmetaboliten entwickelten SCHILDKRAUT et al. (134,135) ein multivarianzanalytisches Modell, mit dessen Hilfe drei klinisch definierte Untergruppen depressiver Erkrankungen biochemisch differenziert werden können.

Aussichtsreicher als die Untersuchungen der Abbauprodukte biogener Amine im Liquor und in der Peripherie scheinen die Ergebnisse der neuroendokrinologischen Forschung zu sein.

MÜLLER et al. (109) berichteten erstmals von einer verminderten Wachstumshormonausschüttung (HGH-Ausschüttung) nach insulininduzierter Hypoglykämie bei depressiven Patienten. Dieses Untersuchungsverfahren wurde vor allem von SACHAR et al. (1924) ausgearbeitet, und in Übereinstimmung mit nachfolgenden Arbeiten (ENDO et al., 48; GRÜN et al., 66; CZERNIK et al., 42) konnte gezeigt werden, daß bei einer Gruppe depressiver Patienten die Wachstumshormonausschüttung bei Hypoglykämie reduziert ist, und eine Differenzierung zwischen primärer und sekundärer affektiver Erkrankung (SACHAR et al., 124) oder zwischen endogener und neurotischer Depression zuläßt (MÜLLER et al., 109; CZERNIK et al., 42). Durch neuere Untersuchungen allerdings (KOSLOW et al., 85) ist die Bedeutung dieses Tests erheblich in Frage gestellt worden.
Die Wachstumshormonausschüttung nach Amphetamingabe ist nach LANGER et al. (94) bei reaktiv Depressiven höher und bei endogen depressiven Patienten niedriger, als bei Gesunden oder Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen.
Auch die HGH-Ausschüttung durch α-adrenerge Stimulation durch Clonidin erlaubt eine Differenzierung von endogen

und neurotisch depressiven Patienten. So ist die HGH-Ausschüttung bei neurotisch oder reaktiv depressiven Patienten höher als bei endogen depressiven Patienten (MATUSSEK et al., 106, 107).

Nachdem beobachtet wurde, daß auch Antidepressiva HGH-Ausschüttung bewirken (LAAKMANN und BENKERT, 92), konnte von LAAKMANN (93) gezeigt werden, daß bei endogen Depressiven die HGH-Ausschüttung niedriger ist als bei neurotisch Depressiven.

Seit PRANGE jr. et al. (118) erstmals die Beobachtung mitteilten, wonach bei euthyreoten Depressiven die TSH-Ausschüttung nach TRH vermindert ist und auf eine Minderaktivität hypothalamischer Neurone hinweist, wird dies als neuroendokrinologischer Test zur Differenzierung von neurotischen und endogenen Depressionen herangezogen. Obgleich mittlerweile die Spezifität des TRH-Tests von vielen Autoren in Frage gestellt wird (LOOSEN und PRANGE jr., 98) und die Verhaltenseffekte dieses Neuropeptids in den Vordergrund des Interesses rücken (JONES et al., 78; PRANGE jr. et al., 119), wird seine Bedeutung für die Differenzierung depressiver Symptome auch in neueren Arbeiten immer wieder herausgestellt (GOLD et al., 61; KIRKEGARD et al., 82; EXTEIN et al., 49).

Besonderes Interesse hat in den letzten Jahren die Cortisolsekretion bei depressiven Patienten hervorgerufen. Sowohl das Sekretionsmuster von Cortisol, wie auch seine Konzentration in Plasma und Liquor sind bei einer Untergruppe depressiver Patienten pathologisch.

Die Nichtunterdrückbarkeit erhöhter Cortisol-Plasma-Konzentration durch Dexamethason soll einigen Autoren

zufolge (siehe nachfolgende Übersicht) bei 50% endogen Depressiver für die Diagnose mit hoher Spezifität und mit nahezu 100% Zuverlässigkeit beweisend sein.

Die nachfolgende Arbeit gibt einen Überblick über die bislang vorliegenden klinischen Arbeiten zu diesem Thema. In einem weiteren Abschnitt wird die Neuroregulation der Cortisolsekretion referiert. Abschließend soll auf der Grundlage einer der in der Psychiatrischen Universitätsklinik München durchgeführten Studie über die diagnostische Validität des DST der Einfluß von psychotropen Pharmaka auf die Cortisolsekretion und deren Unterdrückbarkeit durch Dexamethason erörtert werden.

II. DIE CORTISOLSEKRETION BEI AFFEKTIVEN ERKRANKUNGEN: EIN ÜBERBLICK

Die ersten Veröffentlichungen, die bei affektiven Erkrankungen die Nebennierenaktivität zum Gegenstand hatten, gehen auf das Jahr 1954 zurück, als RIZZO et al. (120) am Beispiel einer 50-jährigen Frau mit einer Zyklothymie die Ausscheidung der 17-Ketosteroide untersuchten. Während der manischen Phasen waren die 17-Ketosteroide erniedrigt, in den depressiven Phasen dagegen erhöht. Im gleichen Jahr bestätigten BRYSON et al. (14) diese Beobachtung am Beispiel eines Mannes mit Zyklothymie. Die Plasma-17-Hydroxycorticosteroide (OHCS) waren bei erregten manischen Patienten allerdings gegenüber dem erkrankungsfreien Intervall erhöht (BLISS et al.,10). BOARD et al. (11) bestimmten die 17-OHCS bei 33 Patienten, die wegen reaktiver Depression stationär behandelt wurden, und fanden um 59% erhöhte Werte gegenüber einer Vergleichsgruppe. Besonders bei Patienten mit sogenannten psychotischen Reaktionen und depressivem Affekt war die Erhöhung der 17-OHCS besonders ausgeprägt.

GIBBONS et al. (58) fanden bei stationären Patienten mit Depression im Urin erhöhte 17-OHCS-Konzentrationen, die mit dem Schweregrad der Depression, insbesondere bei ängstlich agitierten Patienten, korrelierten und die sich nach Genesung oder während manischer Phasen normalisierten. Die Korrelation zwischen erhöhter Corticoid-Plasma-Konzentration und dem Schweregrad der Depression konnte von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden (SACHAR et al., 124; SHOPSIN und GERSHON, 138).

KURLAND (90,91) berichtete bei einem Vergleich der Urinausscheidung der 17-OHCS, der 17-Ketosteroide und der 17-Ketogenen -Steroide bei neurotisch und endogen depressiven Patienten, daß sich nur die Urin-Konzentration der ketogenen Harnsteroide mit dem Schweregrad der Depression korrelieren ließen und sich zwischen den beiden diagnostischen Gruppen keine Unterschiede finden ließen.

Am Beispiel eines akuten Verlaufs einer endogenen Depression mit zweitägigem Phasenwechsel zeigten BUNNEY et al. (16,17), daß in der Depression die 17-OHCS-Ausschüttung deutlich über der während der manischen Phasen liege. Eine psychopathologische Differenzierung von depressiven Patienten mit hoher bzw. normaler 17-OHCS-Harn-Konzentration deutete darauf hin, daß bei denjenigen Patienten, die an ihrem Kranksein emotional beteiligt waren, die adrenale Aktivität erhöht war (BUNNEY et al., 18). BUNNEY und FAWCETT (19) haben am Beispiel von drei Patienten, die Suizid begangen hatten, der aufgrund der klinischen Beobachtung unerwartet war, gezeigt, daß diese vor der Tat erhöhte 17-OHCS-Konzentrationen im Harn hatten.

Bei akuten schizophrenen Reaktionen werden nach SACHAR et al. (123) vermehrt Corticosteroide produziert. Diese Periode ist Sachar zufolge charakterisiert durch einen Zusammenbruch psychischer Abwehrmechanismen, wobei es keine Rolle zu spielen scheint, ob die Abwehr psychotisch oder neurotisch ist. Es kam Sachar zufolge lediglich darauf an, wie wirksam die Abwehrmechanismen gegen Angst und Depression sind. Sowohl durch die Beobachtung veränderter Cortisol-Tagesrhythmik bei depressiven Patienten (McCLURE, 99) als auch aufgrund der aus der Messung von Cortisol-Tagesprofilen mit halbstündigen Blutabnahmen

bei endogen depressiven Patienten gewonnenen Erkenntnisse wurde von Sachar selbst die von ihm aufgestellte Hypothese, wonach ein krankheitsunspezifisches "emotional arousal" bei akuten Psychosen für die gesteigerte Cortisolsekretion verantwortlich ist, modifiziert. Auch bei ängstlichen und nicht erregten endogen depressiven Patienten ergaben die Cortisol-Tagesprofile eine vermehrte Zahl von Sekretionspulsen, aufgehobene Tagesrhythmik, erhöhte mittlere Konzentration (SACHAR 125,126). Auch im Schlaf hielt die vermehrte Cortisolsekretion unabhängig von den REM-Phasen an.

DOERR et al. (45) bestimmten die Ausscheidung des freien Cortisols im Urin bei einem unipolar depressiven Patienten, der einen Achtundvierzig-Stunden-Rhythmus zwischen depressiven und euthymen Phasen aufwies. Dabei fanden die Untersucher an den Tagen depressiver Stimmung erhöhte Cortisolwerte, die sich während der beschwerdefreien Tage wieder normalisierten.

Die Gabe noradrenerg wirksamer Substanzen wie Dextroamphetamin unterdrückt Plasma-Cortisol bei gesunden Probanden für die Dauer von 90 Minuten, während dies bei depressiven Patienten nicht beobachtet wird (SACHAR et al., 127). Auch CHECKLEY (36,37,38) beobachtete fünfzehn bis dreißig Minuten nach intravenöser Gabe von Methylamphetamin einen Cortisolausstieg bei gesunden Probanden im Gegensatz zu depressiven Patienten. Neben der Möglichkeit,mittels dieser Versuche möglicherweise zwischen endogen und nicht-endogen depressiven Patienten zu unterscheiden, sind sie auch von erheblichem theoretischen Interesse, stützen sie doch die Hypothese der verminderten Aktivität noradrenerger Neurone (siehe Kap. III).

Auch Liquor-Untersuchungen haben die wichtige Rolle adrenaler Steroide, insbesondere des Cortisols in der biologischen Depressionsforschung unterstrichen. Während COPPEN et al. (39) zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden im Liquor keine unterschiedliche Cortisol-Konzentration finden konnten, haben andere Autoren nicht nur von erhöhten Cortisol-Werten im Liquor, sondern auch damit korrelierenden Cortisol-Werten im Plasma und Urin berichtet (CARROLL et al., 28; TRÄSKMAN et al., 142). Erhöhtes Cortisol erniedrigt im ZNS den Serotoninumsatz, indem es die Tryptophan-2, 3-Dioxygenase induziert und damit das zentrale Angebot der Serotoninvorstufe Tryptophan reduziert. Um zu überprüfen, inwieweit sich der Einfluß erhöhter Cortisol-Konzentration auf den Serotonin-Metabolismus auswirkt, haben Carroll und Mitarbeiter die Liquor-Konzentration des Cortisols mit der des Serotoninabbauproduktes 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) verglichen und fanden zwischen beiden Substanzen gute Korrelation.

TRÄSKMAN et al. (142) beobachteten ebenfalls positive Korrelation zwischen 5-HIAA und Cortisol im Liquor depressiver Patienten, obwohl dieser Befund auch durch andere Faktoren,wie die Körpergröße,beeinflußt gewesen sein kann.

Bei den Liquor-Untersuchungen muß in jedem Fall berücksichtigt werden, daß gesenkter Serotoninumsatz und die sich daraus ergebende verminderte 5-HIAA-Produktion an der Stelle des Gehirns, wo pathophysiologische Mechanismen sowohl affektive Erkrankungen als auch abnorme Cortisolsekretion verursachen, nicht notwendigerweise im Liquor nachweisbar sein müssen. BULAT und ZIVROVIC (15) haben darauf hingewiesen, daß ein durch Lumbalpunktion gewonnener Liquor erhebliche Mengen an Metaboliten des Rückenmarkstoffwechsels, darunter auch 5-HIAA, enthält.

Erstmals wandten GIBBONS und FAHY (59) den von LIDDLE (97) zur Abklärung des M.Cushing in die innere Medizin eingeführten Dexamethason-Hemmtest bei psychiatrischen Patienten an. Dabei beobachteten sie, daß drei Stunden nach intramuskulärer Gabe von 2 mg Dexamethason die 11-Hydroxycorticosteroide (11-OHCS) im Plasma Depressiver ebenso unterdrückt waren wie bei Gesunden. Im gleichen Jahr fand STOKES (141) eine erhöhte morgendliche Plasmacortisol-Konzentration bei depressiven, nicht näher definierten Patienten,die sich durch mitternächtliche Gabe von Dexmethason nicht adäquat unterdrücken läßt. PLATMAN und FIEVE (115) fanden nach mitternächtlicher Gabe von 1 mg Dexamethason (DXM)um 9 Uhr morgens bei 7 von 10 Patienten erhöhte 17-OHCS-Konzentrationen im Plasma. Bei drei depressiven Patienten konnten auch durch hohe DXM-Dosen (8 mg) die 11-OHCS im Plasma nicht auf normale Konzentrationen gesenkt werden (BUTLER und BESSER, 20). McCLURE und CLEGHORN (100) berichteten von einem depressiven Patienten mit hyperaktiver Nebennierenrinde, dessen Corticosteroidsekretion auch durch dreiwöchige Therapie mit 0,75 mg DXM täglich nicht gesenkt werden konnte.

Von CARROLL et al. (23) wurde der Test erstmals in seiner Bedeutung als diagnostisches Instrument erkannt. Sie berichten von 27 depressiven und 22 nicht depressiven psychotischen Patienten, bei denen die 11-OHCS-Plasma-Konzentration 8 Stunden nach mitternächtlicher Gabe von 2 mg DXM gemessen wurde. Bei 13 depressiven Patienten fand sich eine erhöhte Corticoid-Konzentration, während bei nur drei der nicht depressiven Patienten die 11-OHCS im Plasma nicht unterdrückt waren. Die "Nichtsupprimierbarkeit" wurde sowohl mit dem Schweregrad der Depression (CARROLL und DAVIES, 24) wie auch mit der Prognose einer medikamentösen antidepressiven Therapie korreliert (McLEOD et al., 101; McLEOD, 102).

Von CARPENTER und BUNNEY (22) wurde der Test bei depressiven Patienten nach dem von LIDDLE angegebenen Schema (2 Tage zweimal täglich 1 mg, darauf folgend 2 Tage zweimal täglich 2 mg) angewandt. Dabei waren alle erhöhten Cortisolwerte unterdrückt, was aufgrund der geringen Dysregulationen der Nebennierenrinde nicht verwundert.

Von CARROLL et al. wurde der Dexamethason-Suppressions-Test Differenzierung von endogener und neurotischer Depression ausgearbeitet (25,26,27). Der Vergleich der Empfindlichkeit (sensitivity), der Spezifität und der diagnostischen Zuverlässigkeit, so wie sie von VECCHIO (146) und von GALEN und GAMBINO (55) definiert wurden, der Cortisolwerte vor und nach mitternächtlicher Gabe von Dexamethason, ergab folgende Kriterien:
Ein Cortisolwert von 6 µg% um 8.00, 16.00 oder 24.00 Uhr nach mitternächtlicher Gabe von 2 mg DXM identifiziert 48% der endogenen Depressionen mit einer diagnostischen Zuverlässigkeit von 95 %. Ein supprimierter Cortisolwert kommt demnach bei 42% der endogen depressiven Patienten vor, aber nur bei 1% der nicht endogen depressiven Patienten, d.h. die Spezifität ist 98%. In Folgeuntersuchungen wurden von CARROLL et al. (30,31,32,33) die relative diagnostische Zuverlässigkeit der verschiedenen Dexamethason-Dosierungen, die Abnahmezeiten und die Definition, bei welcher Konzentration das Kriterium "Nichtunterdrückter Cortisolwert" erfüllt ist, diskutiert.

Vierundzwanzig Prozent aller positiven Dexamethason-Test (DST)-Ergebnisse werden um 8.00 Uhr, 78% um 16.00 und 71% um 23.00 Uhr gefunden. Die 16.00 und 23.00 Uhr-Plasmacortisolwerte ergeben zusammen eine achtundneunzigprozentige Sicherheit, einen nichtunterdrückten Cortisolwert zu entdecken.

Zwischen der diagnostischen Empfindlichkeit von 1 mg und 2 mg Dexamethason ergeben sich deutliche Unterschiede. Bei 1 mg fand sich eine Empfindlichkeit (sensitivity) von 58%, bis 2 mg dagegen nur 29%, während die Spezifität bei beiden Dosierungen gleich bleibt, nämlich 98%. Wählt man als Grenzwert, oberhalb dessen eine Cortisolplasma-Konzentration als nichtunterdrückt gilt, $\geq$ 5 µg/dl, dann erzielt man eine diagnostische Zuverlässigkeit von 95%. Nach diesen Ergebnissen ist die gegenwärtig von CARROLL empfohlene Versuchsdurchführung folgendermaßen:

Um 23.00 Uhr wird 1 mg Dexamethason verabreicht und am darauffolgenden Tag um 16.00 und um 23.00 Uhr Blut abgenommen. Als nicht-supprimierter Cortisolwert werden alle 5 µg% angesehen. Die Ergebnisse großangelegter Studien wurden von zahlreichen anderen Autoren weitgehend bestätigt.

So fanden SCHLESSER et al. (136) bei 43% aller Patienten mit unipolarer Depression nicht-supprimierte Cortisolwerte, während kein einziger Patient einer Kontrollgruppe (75 Maniker und Schizophrene) nach Dexamethason erhöhte Cortisolwerte aufwies. Es wurde weiter festgestellt, daß die nicht unterdrückten Cortisolwerte bei 82% der Patienten mit familiärer reiner Depression (F.P.D.D.), bei 37% der Patienten mit sporadischer Depression (S.D.D.) und bei 4% der Patienten mit depressiver Spektrumskrankheit (D.S.D.) gemäß der Klassifikation von WINOKUR (153,154) vorlagen.

In einer Nachfolgeuntersuchung (SCHLESSER et al., 137) wurden diese Ergebnisse weitgehend bestätigt. Bei Unipolarer primärer Depression fand sich eine erhöhte Cortisol-Konzentration um 8.00 Uhr morgens nach mitternächtlicher Gabe von 1 mg DXM bei 45% aller Patienten. Darunter zeigten Patienten mit F.P.D.D. zu 76% mit S.D.D. zu 44% und mit D.S.D. zu 7% nicht unterdrückte Cortisol-Konzentrationen.

Die primär depressiven Patienten mit bipolarem Verlauf hatten 85% positive DST-Ergebnisse und sind damit in ihrem Testverhalten mit Patienten vergleichbar, die unter einer reinen familiären Depression (F.P.D.D.) klassifiziert werden. Keiner der 42 Patienten mit sekundärer Depression hatte ein positives Testergebnis.

BROWN et al. (12) berichteten von 54 männlichen Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Diagnosen, bei denen der DST durchgeführt wurde. Dabei zeigten 10% der depressiven Patienten 8 Stunden nach 2 mg DXM Cortisolwerte über 5 µg, während 40% von ihnen um 23.00 Uhr, also 24 Stunden nach DXM-Gabe, nicht mehr unterdrücktes Plasma-Cortisol aufwiesen.

Von 49 Patienten mit einer Depression (major depressive disorder = MDD) hatten 38% nach mitternächtlicher DXM-Gabe für die Dauer von 24 Stunden unter 6 µg% supprimiertes Plasma-Cortisol (BROWN und SHUEY, 13). Von den 11 Patienten mit nicht supprimierten Cortisol-Werten hatten 2 eine sekundäre Depression, einer von beiden die ursprüngliche psychiatrische Diagnose Schizophrenie, der andere eine schizoaffektive Psychose. Die depressiven Patienten mit positiven DSD unterschieden sich im Schweregrad nicht von denen mit unterdrückten Cortisol-Werten.

In einer Untersuchung bei ambulanten Patienten hat CARROLL (31,32) gezeigt, daß nach nächtlicher Einnahme von 1 mg DXM anhand einer Cortisol-Konzentration im Plasma um 16.00 Uhr von über 5 µg/100 ml 40% der klinisch als endogen diagnostizierten Patienten richtig identifiziert werden. Die Spezifität soll 98% und die diagnostische Zuverlässigkeit (predictive confidence) 95% betragen.

Auch bei speziellen diagnostischen Fragestellungen soll der DXM-Hemmtest hilfreich sein, so gelang es GREDEN und CARROLL (64) bei einer Patientin, die klinisch alle Zeichen eines katatonen Stupors bot, mit Hilfe des DST zu zeigen, daß eine affektive Erkrankung zugrundelag, die mit Imipramin gut behandelt werden konnte.

Im Verlauf einer EKT-Behandlung zeigten DYSKEN et al. (47), daß die Unterdrückung der Cortisolsekretion nach DXM schrittweise mit Besserung der depressiven Symptomatik zunimmt.

GOLDBERG (62) hat am Beispiel von acht depressiven Patienten, die nicht supprimierte Cortisolwerte aufwiesen, mit trizyklischen Antidepressiva solange behandelt, bis die depressive Symptomatik abgeklungen war. Nach Absetzen der Medikation wurde der DST wiederholt. Fünf der Patienten hatten ein normales Testergebnis und blieben über Monate hinweg gesund, während die drei Patienten mit positivem DST nach Absetzen der Medikamente innerhalb von 8 Wochen einen Rückfall erlitten.

Auch GREDEN et al. (65) konnten am Beispiel von vierzehn depressiven Patienten zeigen, daß ein bei Entlassung durchgeführter DST hilfreich ist. Einmal kann dadurch beurteilt werden, ob depressiver Restsymptomatik eher psychosoziale Probleme oder ein fortbestehender endogenomorpher Prozeß zugrundeliegt. Nur bei letzterem wäre ein DST noch positiv.

Die große Zuverlässigkeit, mit der aufgrund eines positiven DST eine andere psychiatrische Diagnose als endogene Depression ausgeschlossen werden kann, also die hohe Spezifität dieses Tests,wurde von mehreren Arbeitsgruppen in Frage gestellt. SHOPSIN und GERSHON (138) gaben um 23.00 Uhr nachts 2 mg DXM und konnten innerhalb von

Stunden später bei keinem ihrer 27 depressiven Patienten erhöhte Plasmacortisol-Werte messen. Dabei muß beachtet werden, daß die Empfindlichkeit des Tests bei alleiniger Berücksichtigung des morgendlichen Wertes niedrig ist, da der vorzeitige Anstieg des Cortisols in der Mehrzahl der Fälle erst am Nachmittag meßbar wird. Andere methodische Probleme erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von SHULMAN und DIEWOLD (139) mit denen anderer Autoren. Nach einer 5-tägigen medikamentenfreien Phase werden zunächst 2 mg DXM zwei Tage lang oral gegeben, nach morgendlicher Blutabnahme werden weitere zwei Tage täglich 8 mg DXM gegeben und am darauffolgenden Tag weitere Blutabnahmen um 8.30 und 16.30 Uhr durchgeführt.

Die darin bestimmten 11-OHCS weisen auf nicht unterdrückte Nebennierenrindenaktivität sowohl bei primärer Depression wie auch bei Manie und akuter Schizophrenie hin. Vor allem gelang es nicht, zwischen endogen und nicht endogen depressiven Patienten zu unterscheiden. Eine russische Arbeitsgruppe (NULLER und OSTROUMOVA,112) hat anhand der Plasma-11-OHCS-Konzentration vor und nach mitternächtlicher Gabe von 0,5 mg DXM gezeigt, daß sich endogen depressive Patienten weniger gut supprimieren lassen als Gesunde, reaktiv depressive und psychotische Patienten ohne Depression. Allerdings war die verminderte Suppression auch bei depressivem Syndrom schizophrener Patienten zu beobachten, so daß die Spezifität dieses DST-Versuches gering war. LANGER et al. (95) haben bei zehn unipolar depressiven Patienten keinen Fall mit positivem DST beobachtet und schließen daraus, daß die Behauptung von SCHLESSER, wonach der DST eine "objektiv definierte Klassifikation unipolarer primärer Depression" zulasse, verfrüht sei. Die Patienten in dieser Studie waren mit Diazepam (20-40 mg) vorbehandelt und die Tatsache,

daß alle nach 1 mg DXM i.m. am darauffolgenden Tag supprimierte Cortisol-Konzentration aufwiesen, wurde der GABA-mimetischen Wirkung von Diazepam zugeordnet (CARROLL, 30).

Um die diagnostische Validität dieses Tests zu überprüfen, wurde in der psychiatrischen Universitätsklinik in München eine kontrollierte prospektive Studie durchgeführt (KLEIN, 83, HOLSBOER, 69,70). Innerhalb eines definierten Zeitraumes wurden 102 neu aufgenommene Patienten dem DST unterzogen, sofern sie zwischen 18 und 65 Jahre alt waren und auf der HAMILTON-Depressions-Skala (HAMD) mindestens 16 Punkte erreichten. Körperliche Erkrankungen, bei denen die Gabe von DXM kontraindiziert war oder zu Verfälschungen des Ergebnisses geführt hätten, waren ebenso Ausschlußkriterien wie Vormedikation mit Steroiden oder Pharmaka, die den Dexamethasonstoffwechsel beeinflussen.

Dexamethason (2 mg) wurde nachts um 23.00 Uhr oral verabreicht, die Blutabnahme erfolgte um 16.00 Uhr des darauffolgenden Tages. Die klinische Diagnose, basierend auf dem ICD-System, der Newcastle-Scale (CARNEY und SHEFFIELD, 21) und den Research-Diagnostic-Criteria (SPITZER et al., 140) wurden von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt, die keine Kenntnis der Labordaten hatten. Die Cortisolwerte wurden ohne Kenntnisse der diagnostischen Zuordnung bestimmt. Zum Zeitpunkt der Entlassung, spätestens aber nach 6 Wochen, wurde der Test wiederholt, erst dann erfolgte die Zuordnung der Cortisolwerte zu den verschiedenen diagnostischen Klassifikationen.

Ein positiver DST (Cortisol-Plasma-Wert $\geq$ 5 µg/100 ml) wurde bei 23% aller Patienten beobachtet, die aufgrund

der klinischen und anamnestischen Daten als endogen Depressive diagnostiziert wurden. Darüberhinaus fanden sich auch bei 14,7% der neurotisch oder reaktiv Depressiven und einem von neun schizophrenen oder schizoaffektiven Patienten mit depressiver Stimmung erhöhte Cortisolwerte nach Dexamethason (siehe Abb. 1,2 und Tab.I). Dabei errechnet sich bei einer Prävalenz von 56% endogen Depressiver in der untersuchten Population eine Spezifität von 86% und eine Zuverlässigkeit von 70%.

Damit erscheint die von amerikanischen Arbeitsgruppen (CARROLL et al., 30,31,32,33; RUBIN, 121; SCHLESSER et al., 136; BROWN et al., 12,13) propagierte Zuverlässigkeit eines positiven Testergebnisses als sicherer Ausschluß einer nicht endogenen Depression zumindest eingeschränkt. Auch die Anwendung operationalisierter diagnostischer Schemata,wie der Newcastle Scale (Abb. 3,4) oder dem RDC-System (Abb. 5),führt nicht zu einer sauberen bimodalen Verteilung positiver DST-Ergebnisse zwischen neurotisch und endogen depressiven Patienten.

Dagegen scheint eine gute Korrelation zwischen den Cortisolwerten oberhalb 5 µg% und den Hamilton Scores, nach der SPEARMAN rank order ($r_s=0,48$, $p < 0,01$) darauf hinzudeuten, daß der Hypercortisolismus eher mit dem Schweregrad des depressiven Syndroms und weniger mit nosologischen Einheiten korreliert.

Die biologische Bedeutung von 20-30% erhöhter Cortisolwerte nach Dexamethason scheint unabhängig von diagnostischen Fragestellungen zur Verlaufsbeobachtung somatischer Therapie (GREDEN et al., 65; HOLSBOER et al., 71) geeignet zu sein.

TABELLE I

	endogen depressiv	neurotisch reaktiv depressiv	schizophren und depressiv
ICD n=102	23,7% n = 59 HD= 26,3	14,7% n = 34 HD= 22,4	11,1% n = 9 HD= 24,5
NEWCASTLE n = 93	29,7% n = 37 HD= 27,9	14,2% n = 56 HD= 23,1	
RDC n=102	major 21,6% n = 74 HD= 26,1	minor 15,7% n = 19 HD= 19,1	11,1% n = 9 HD= 24,5

LEGENDE: Positive DST-Ergebnisse in Prozenten, Fallzahl (n) und Punkte auf der Hamilton-Depressions-Skala (HD) depressiver Patienten, die nach drei verschiedenen diagnostischen Systemen klassifiziert wurden.

Einteilung depressiver Syndrome
nach ICD und DST

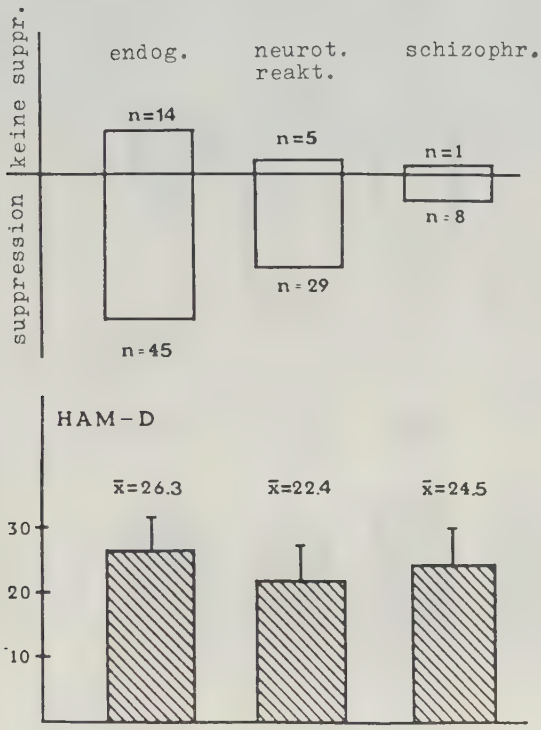

Abb. 1

Verteilung von supprimierter und nicht supprimierter Cortisol-Plasmakonzentration (≥5µg%) nach Dexamethason bei depressiven Patienten, die nach dem ICD-System klassifiziert wurden

Einteilung depressiver Syndrome
nach ICD und DST

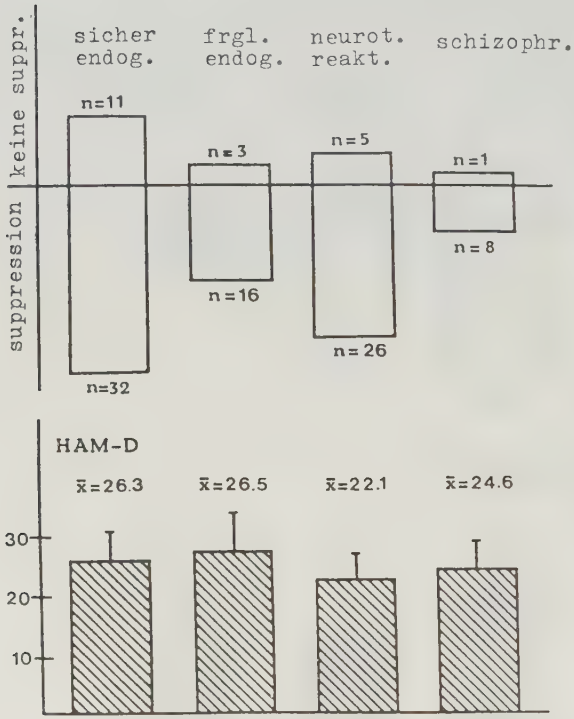

Abb. 2

Verteilung von supprimierter und nicht supprimierter Cortisol-Plasmakonzentration (≥5µg%) nach Dexamethason bei depressiven Patienten, die nach dem ICD-System klassifiziert wurden, einschließlich einer Gruppe mit geringerer diagnostischer Sicherheit ("fraglich endogen")

Einteilung depressiver Syndrome
nach Newcastle-Skala und DST

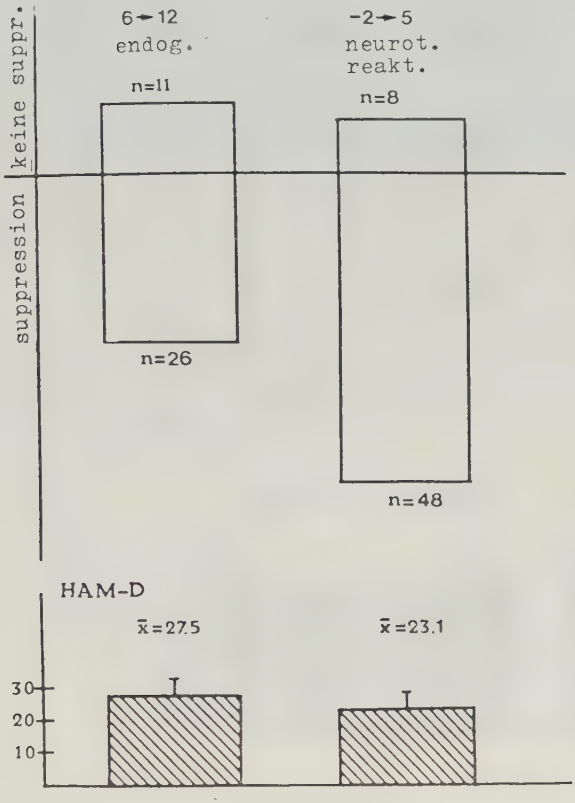

Abb. 3

Verteilung von supprimierter und nicht supprimierter Cortisol-Plasmakonzentration (≥ 5µg%) nach Dexamethason bei depressiven Patienten, die entsprechend der Newcastle-Skala unterschieden wurden

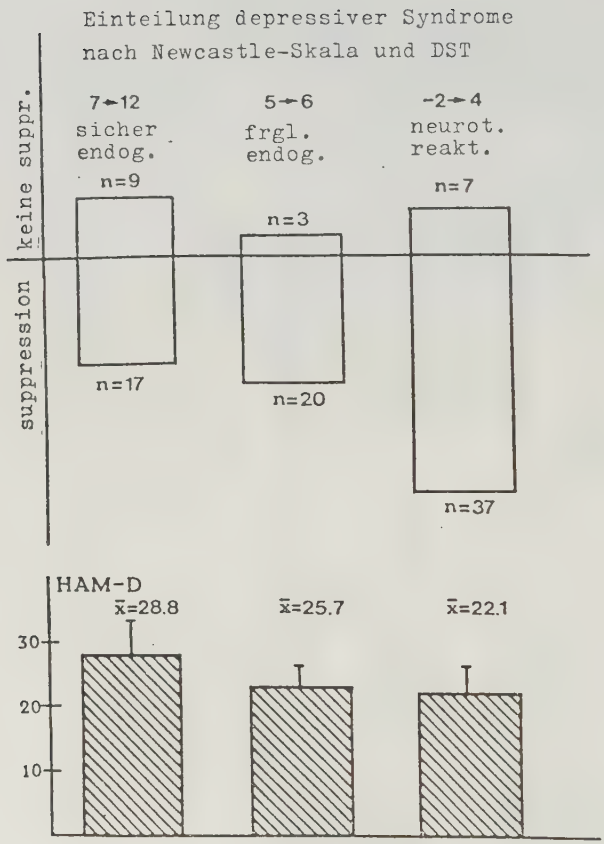

Abb. 4

Verteilung von supprimierter und nicht supprimierter Cortisol-Plasmakonzentration (≥5µg%) nach Dexamethason bei depressiven Patienten, die entsprechend der Newcastle-Skala, einschließlich einer Untergruppe geringerer diagnostischer Sicherheit, (5→6) unterschieden wurden

Einteilung depressiver Syndrome
nach RDC und DST

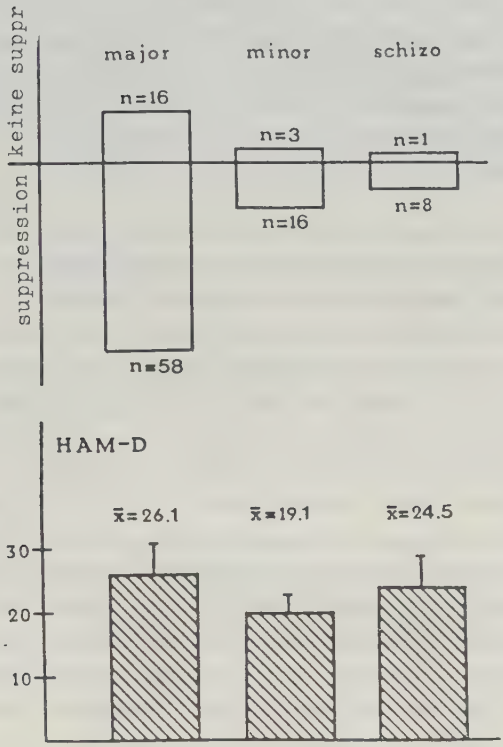

Abb. 5

Verteilung von supprimierter und nicht supprimierter Cortisol-Plasmakonzentration (≥5µg%) nach Dexamethason bei depressiven Patienten, die entsprechend der RDC-System unterschieden wurden

III. REGULATION DER CORTISOLSEKRETION

1. NORADRENALIN

Die in den letzten Jahren erarbeiteten Daten über den Einfluß des Noradrenalins (NA) auf die ACTH-Sekretion stützen sich im wesentlichen auf in vivo Versuche bei Menschen und Ratten und auf in vitro Versuche in Ratten-Hypothalami.

GANONG et al. (56) haben am Beispiel einer größeren Zahl von katecholaminfreisetzenden Medikamenten gezeigt, daß diese streßinduzierte ACTH-Freisetzung inhibieren. Dazu gehören Amphetamin, Methylamphetamin und L-Dopa, die Vorstufe von Noradrenalin. Der inhibitorische Effekt von L-Dopa ist nicht auf die Aminosäure selbst zurückzuführen, sondern auf die Katecholamine, da Benserazid (ein Decarboxylasehemmer) den L-Dopa-Effekt auf ACTH auslöscht. Auch Dopamin scheint als wirksamer Neurotransmitter auszuscheiden, da durch intraventrikuläre Apomorphingabe keine Verminderung der durch Streß induzierten Corticoidausschüttung erfolgt. Weiterhin bleibt nach Blockade der Dopamin (DA)-Rezeptoren mit Pimozid in einer Dosierung, die die emetische Wirkung von Apomorphin verhindert, die L-Dopa-induzierte ACTH-Inhibition unbeeinflußt (GANONG et al., 56a).

Die direkte Injektion von NA in den dritten Ventrikel inhibiert die streßinduzierte ACTH-Sekretion beim Menschen (VAN LOON et al., 143,144). GANONG et al. beobachteten, daß die postsynaptische Stimulation der α_2-Rezeptoren durch Clonidin zur Unterdrückung der streßinduzierten ACTH-Ausschüttung führt. Gibt man gleichzeitig Phenoxybenzamin (α-adrenerger Antagonist), so wird der inhibitorische Effekt von L-Dopa und Clonidin aufgehoben, sofern die Injektion in den dritten Ventrikel erfolgt. Applikation mit derselben Dosierung in den

vierten Ventrikel hat keine Wirkung (GANONG, 56b). Die Blockade der ß-adrenergen Rezeptoren durch intraventrikuläre oder intravenöse Gabe von L-Propranolol hat keine Wirkung auf die durch L-Dopa hervorgerufene ACTH-Sekretion (SCAPAGNINI und PREZIOSI, 130). Auch die Befunde von OISHI (113), wonach die intrazisternale Injektion von Bethanidin den NA-Umsatz im ZNS senkt, wobei gleichzeitig die ACTH-Sekretion zunimmt, sprechen für die noradrenerge Hemmung der ACTH-Sekretion.

Mehrere Autoren (SCAPAGNINI et al., 128, 131; CUELLO et al., 41) fanden nach Gabe von α-Methyl-p-tyrosin zunehmende ACTH-Sekretion, die proportional der Noradrenalin-Unterdrückung war und durch gleichzeitige Gabe von L-Dopa wieder aufgehoben werden konnte.

VAN LOON (145) beobachtete, daß der MAO-Hemmer Iproniazid die ACTH-hemmende Wirkung von Glukocorticoiden potenziert.

Wichtige Erkenntnisse über die ACTH-Neuroregulation wurden aus in vitro Versuchen von JONES et al. (73,74, 75,76,77) sowie von KRIEGER et al. (86,87,88,89) abgeleitet. Dabei wurde die Corticosteron-Produktion von Ratten gemessen, die in der Eminentia mediana lädiert waren und denen eine Inkubationsflüssigkeit mit unbekanntem Gehalt an Corticotropin-releasing-factor infundiert wurde. Diese Flüssigkeit enthielt Hypothalami, die mit den Prüfsubstanzen inkubiert waren. Dabei wurde gezeigt, daß zwar die basale Corticosteroid-Ausschüttung nur wenig durch NA gesenkt wird, die durch Acetylcholin hervorgerufene Stimulation aber vollständig unterdrückt werden kann. Die dosisabhängige Erniedrigung des Acetylcholineffektes kann durch den α_2-adrenergen Antagonist Phentolamin wieder aufgehoben werden. Es fehlt

allerdings nicht an Berichten, in denen die Rolle der biogenen Amine bei der zentralen Regulation der ACTH-Sekretion (ABE und HIROSHIGE, 1) oder die Rolle des Noradrenalins als inhibitorischer Neurotransmitter in Frage gestellt wird (WILCOX et al., 148). Die überwiegende Mehrzahl der in vivo und in vitro Ergebnisse läßt sich jedoch im Sinne einer noradrenergen Hemmung der CRF- bzw. ACTH-Sekretion via α-adrenerge Rezeptoren interpretieren.

2. ACETYLCHOLIN

Der Einfluß von Acetylcholin auf die CRF-Sekretion wurde in vitro von HILLHOUSE et al. (68) untersucht, nachdem HEDGE und SMELIK (67) und KAPLANSKY und SMELIK (79) gezeigt hatten, daß nach Atropin-Inplantation in den ventromedialen Hypothalamus von Ratten die adrenale Streßantwort ausblieb.

Acetylcholin rief einen dosisabhängigen Corticosteroidanstieg hervor, der durch Hexamethonium und weniger gut durch Atropin antagonisierbar ist. Am besten gelingt die Suppression des Acetylcholin (Ach)-Effektes durch gemeinsame Gabe des muscarincholinergen Antagonisten Atropin und eines nikotincholinergen Antagonisten wie Penpidin. Dies bestätigt Befunde, wonach diese cholinoceptiven Rezeptoren im ZNS als gemischte Population aus muskarinergen und nikotinergen Rezeptoren bestehen. Die Aufhebung der durch Dexamethason hervorgerufenen Suppression von Cortisol durch Physostigmin bei gleichzeitiger Gabe von Methylscopolamin deutet

ebenso wie diese in vitro Versuche auf die excitatorische Wirkung von Ach hin (CARROLL et al., 29). Der durch Physostigmin hervorgerufene Cortisolabfall trotz Dexamethason kann durch vorherige Gabe des auch im Tierversuch als ACTH-supprimierend wirkenden Atropin (MAKARA und STARK, 104) verhindert werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Acetylcholin ein exzitatorischer Neurotransmitter ist und die cholinoceptiven Rezeptoren gemischt muskarinerg und nikotinerg sind. Da die meisten Antidepressiva neben einer mehr oder weniger selektiver serotonergen oder noradrenergen Wirksamkeit auch erhebliche anticholinerge Wirksamkeit besitzen, die cholinergen Mechanismen aber möglicherweise bei der Regulation auch anderer Hypophysenhormone eine Rolle spielen (DAVIES und DAVIS , 43, GRANDISON et al., 63), müssen bei der Beurteilung der neuroendokrinen Effekte von Antidepressiva auch deren anticholinerge Eigenschaften mitberücksichtigt werden (BENKERT et al., 9b).

3. SEROTONIN

Die Wirkung von Serotonin auf die Neuroregulation der NNR-Aktivität ist weniger klar. Durch in vitro Versuche (JONES et al., 73) wurden erste Hinweise auf eine exzitatorische Wirksamkeit erhalten. Gibt man Serotonin zu inkubierten Ratten-Hypothalami und injiziert danach die Inkubationsflüssigkeit in Eminentia mediana lädierte Ratten, so wird bei diesen vermehrt Steroid sezeniert. Die Wirkung von Serotonin wird durch Methysergid geblockt,was für spezifische serotonerge Rezeptoren spricht.

Da nicht nur Methysergid, sondern auch Anticholinergica wie Hexamethonium und Atropin die durch Serotonin hervorgerufene ACTH-Freisetzung unterdrücken können, wird ein cholinerges Interneuron angenommen.

5-Hydroxytryptophan, die unmittelbare Vorstufe von Serotonin, erhöht nach intravenöser Infusion bei Ratten die ACTH-Sekretion, und durch Serotonin reuptake-Hemmung wird dieser Effekt noch verstärkt (FULLER et al., 53; FULLER und WONG, 54). Bei Menschen führen Infusionen von 5-Hydroxytryptophan zum Anstieg der Cortisolplasma-Konzentration (CHAMBERS und BROWN, 35). Cyproheptadin, eine Substanz, die den Serotoninrezeptor blockt, senkt die ACTH-Sekretion (DELITALIA et al., 44) und unterdrückt die insulininduzierte Cortisol-ausschüttung (PLONK et al., 116).

Wegen dieser Eigenschaft wird Cyproheptadin auch zur konservativen Behandlung des M. Cushings oder des Nelson-Syndroms (KRIEGER, 89) verwendet.

Werden Patienten mit Cyproheptadin behandelt und die ACTH-Sekretion durch Vasopressin stimuliert, dann werden die gleichen Befunde erhoben wie bei unbehandelten Probanden (GEORGE et al., 57). Das deutet darauf hin, daß Cyproheptadin seine Wirksamkeit oberhalb der Hypophysenebene, wahrscheinlich im Hypothalamus entfaltet. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß Cyproheptadin ein Dopamin-Rezeptorenblocker ist (GILBERT und GOLDBERG, 60) und weiterhin ein potenter H_1-Rezeptor-Antagonist. Histamin-Agonisten ihrerseits stimulieren die ACTH-Sekretion, so daß nicht mit Sicherheit behauptet werden kann, daß der Cyproheptadin-Effekt auf die serotonerge Wirksamkeit zurückzuführen ist.

Es gibt aber auch zahlreiche Befunde, denen zufolge Serotonin eher ein inhibitorischer Transmitter zu sein scheint. So haben VERNIKOS-DANELLIS et al. (147) gezeigt, daß die Erniedrigung von Serotonin im Gehirn durch Parachlorphenylalanin die ACTH-Sekretion bei Streß erhöht und die Tagesrhythmik aufhebt. Serotonin-Implantation in den Hypothalamus inhibierte die ACTH-Sekretion, und Ratten mit solchen Implantaten hatten keine kompensatorische Zunahme des Nebennierenrindengewebes. Nialamid dagegen, das die Serotonin-Konzentration im ZNS erhöht (ebenso wie die der Katecholamine), verminderte die ACTH-Ausschüttung nach Streß. VAN LOON (145) fand bei interventrikulärer Gabe großer Mengen Serotonin verminderte ACTH-Sekretion. Allerdings muß bei dieser Art Experiment berücksichtigt werden, daß bei sehr hohen Dosierungen eines Transmitters die Effekte auf die Wirkung von Neuronen verdrängten anderen Transmittern wie NA oder DA zurückzuführen sein können. Von einer Beobachtung am Menschen, die auf inhibitorische Wirksamkeit von Serotonin schließen läßt, berichten WOOLF und LEE (155). Infusionen von Tryptophan, der Vorstufe von Serotonin, führen neben Erhöhung von Wachstumshormon und Prolaktin zur Verminderung der basalen und durch Hypoglykämie induzierten Ausschüttung von ACTH und Cortisol. Dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, weil im Gegensatz zu 5-Hydroxytryptophan und Serotonin das Tryptophan Katecholamine nicht von den Neuronen zu verdrängen vermag (FERNSTROM und WURTMAN, 52).

Es gibt also ebenso Hinweise für exzitatorische wie für inhibitorische Wirkung des Serotonins auf die NNR-Aktivität. Einigkeit besteht darüber, daß Serotonin eine wichtige Rolle für die circadiane Rhythmik der

Cortisolsekretion hat. SCAPAGNINI et al. (129) haben beobachtet, daß die Tagesschwankungen des Plasma-Cortisols gut mit dem Serotoningehalt des limbischen Systems korrelieren, während andere Kernregionen konstante Konzentrationen aufweisen.

4. HISTAMIN

Systematische Gabe von Histamin stimuliert die ACTH-Sekretion beim Hund (COWAN, 40). RUDOLPH et al. (122) haben durch intraventrikuläre Injektion von Histamin gezeigt, daß durch Stimulation von H_1-Rezeptoren mit 2-Methylhistamin die ACTH-Sekretion zunimmt. Bei Stimulation von H_2-Rezeptoren durch 4-Methylhistamin wird die ACTH-Sekretion unterdrückt. Die stimulatorische Wirkung von 2-Methylhistamin kann durch H_1-Rezeptorblocker wie Mepyramin aufgehoben werden, die inhibitorische Wirkung von 4-Methylhistamin durch den H_2-Antagonisten Metiamid. Die physiologische Bedeutung des Histamin auf die ACTH-Sekretion ist völlig unklar. Vor allem muß berücksichtigt werden, daß Histamin die Vasopressin-Sekretion stimuliert (DOGTEROM et al., 46), und dieses wiederum ACTH freisetzt.

5. GABA

MAKARA und STARK (104) haben an Ratten die inhibitorische Wirkung von GABA in vivo nachgewiesen. Intraventrikuläre Infusion von GABA unterdrückt demnach die streßinduzierte Sekretion von Corticosteroid. Picrotoxin dagegen, ein GABA-Antagonist, stimuliert ACTH. Auch in vitro Versuche von JONES et al. (73) bestätigen die inhibitorische Wirkung von GABA auf das CRF-Neuron und den antagonistischen Effekt von Picrotoxin.

Auch beim Menschen scheinen neuronale GABA-erge Mechanismen inhibitorisch auf die ACTH-Sekretion zu wirken. So haben INVITTI et al. (72) am Beispiel eines GABA-Derivates, das die Blut-Hirn-Schranke durchdringt, 3-, 4-Chlorophenyl-GABA, gezeigt, daß sowohl die basale Cortisolsekretion wie auch die durch Insulinhypoglykämie induzierte Cortisolausschüttung unterdrückt wird.

6. MELATONIN

Über die regulatorischen Eigenschaften von Melatonin bezüglich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse ist bislang wenig bekannt. In vitro Versuche deuten daraufhin, daß Melatonin als inhibitorischer Transmitter fungiert (JONES et al., 73). So wird die durch Acetylcholin hervorgerufene Stimulation von Corticosteroid durch Melatonin supprimiert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Rolle, die den einzelnen Neurotransmittern bei der Regulation der HPA-Achse zufällt, nicht vollkommen geklärt ist. Der überwiegende Teil der Befunde deutet darauf hin, daß NA und GABA inhibitorisch, Ach dagegen excitatorisch wirkt. Ob Serotonin ein excitatorischer oder inhibitorischer Neurotransmitter ist, bleibt vorerst noch offen. Festzustehen scheint lediglich, daß ihm eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Tagesrhythmik zufällt.

IV. Einfluß psychotroper Substanzen auf den Dexamethason-Suppressions-Test (DST)

Wie im vorangegangenen Abschnitt dargestellt, ist die Regulation der hypophysären ACTH-Sekretion und damit der adrenalen Aktivität wesentlich von den Neurotransmittern abhängig, die durch antidepressiv wirksame Psychopharmaka beeinflußt werden sollen. Anhand der Verlaufsprotokolle von 102 Patienten, die im Rahmen einer an der Psychiatrischen Universitätsklinik München durchgeführten Studie dem Dexamethason-Suppressions-Test (DST) unterzogen wurden, wurde die von CARROLL et al. (30-33) vertretene Hypothese überprüft, wonach die Cortisol-Suppression lediglich davon abhängt, ob der Patient endogen-depressiv ist oder nicht. Ein Vergleich zwischen zwei Patientengruppen, von denen die eine zwischen ein und drei Tagen medikamentenfrei war, von denen die andere mehr als zehn Tage medikamentenfrei war, zeigte bei CARROLL et al. (30-33) keinen Unterschied in der Häufigkeit positiver DST-Ergebnisse. Weiter wurde geprüft, ob sich zwischen ambulanten und stationären Patienten bei unterschiedlicher Dexamethason-Dosis (1 mg oder 2 mg) eine Beeinflussung der Häufigkeit positiver DST-Ergebnisse durch Psychopharmaka feststellen läßt. In keiner der vier Serien konnten die Autoren statistisch signifikante Unterschiede im Suppressionsverhalten mit und ohne medikamentenfreies Intervall feststellen.

In der nachfolgenden Tabelle (II) sind bei allen Patienten der Münchner Studie (KLEIN et al., 83; HOLSBOER et al., 69,70) die Medikamente vor und während der Durchführung des DST zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme aufgeführt.

Weiterhin ist die Diagnose gemäß ICD-Klassifikation, der Schweregrad des depressiven Syndroms nach der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) und die Medikation während des Aufenthaltes aufgeführt. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde der DST wiederholt, die dabei verabreichte Medikation, sowie die Punkte auf der HAMD-Skala sind ebenfalls in der Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II.

T A B E L L E II

ENDOGEN DEPRESSIVE PATIENTEN MIT POSITIVEM DST

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
1	296.2 55 m	Mell Li Roh Cl-D	 1 g	Sar Dalm	75 mg 30 mg	20,38 9,10	33	Sar Doc Dalm	150 mg 60 mg 30 mg	Sar Dalm	150 mg 30 mg	16,99 2,03	29
2	296.2 57 w	Tofr	250 mg	Tofr Dalm	150 mg 30 mg	23,35 5,27	27	Tofr Nov Dalm	150 mg 40 mg 30 mg	Tofr Nov Dalm	200 mg 40 mg 30 mg	5,11 1,10	1
3	296.0 60 w	Tranx Cl-D		Sar Tolv Val Mog Tranx	75 mg 60 mg 15 mg 5 mg 10 mg	11,43 13,35	35	Sar Tav Neur Dalm	150 mg 3 mg 25 mg 30 mg	Sar Neur Dalm	150 mg 25 mg 15 mg	15,78 2,32	3
4	296.1 58 w	Jat Anaf		Anaf Dalm Cl-D	150 mg 30 mg 1 g	4,94 8,28	23	Anaf Tax Cl-D Dalm	150 mg 75 mg 1 g 30 mg	Anaf Cl-D	200 mg 1 g	9,47 0,96	7
5	296.2 30 w	Tav Aliv	3 mg 3 mg	Sar	125 mg	15,59 9,11	36	Sar Doc Lex	125 mg 30 mg 6 mg	Sar Lex Cl-D	75 mg 6 mg 1 g	6,16 1,07	3
6	296.2 30 w	Li Nov Tav		Schl-E		- 24,93	34	Jat Tav Schl-E Dalm	15 mg 5,5" 30 mg	Jat	30 mg	12,40 0,72	30
7	296.0 50 w	Sar Tav	175 mg 3 mg	Sar Tav	150 mg 3 mg	19,48 15,87	28	Sar Tav Dalm Cl-D	150 mg 3 mg 30 mg 1 g	Jat Sar Tav Dalm Cl-D	15 mg 150 mg 3 mg 30 mg 1 g	14,27 1,76	4

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
8	296.0 65 m			Nov	480 mg	17,43 16,04	33	Nov Mell	480 mg 300 mg	Nov Mell	480 mg 300 mg	8,28 5,63	18
9	296.0 65 w	Dalm Thom		Tolv Dalm	30 mg 30 mg	16,12 5,56	32	Tolv Mell	30 mg 500 mg	Mell	200 mg	7,04 1,25	5
10	296.0 63 w	Tax	100 mg	Dalm	30 mg	14,00 11,57	18						
11	296.1 37 w	Sar Prot	20 mg 125 mg	Sar Anaf Val Cl-D	75 mg 50 mg 20 mg 1 g	15,59 7,89	30						
12	296.2 40 w	Val	10 mg	Val	10 mg	- 14,41	39	Sar Hal Cl-D	150 mg 12 mg 1 g	Sar Hal	150 mg 12 mg	- 1,47	1
13	296.0 50 w	Sar	150 mg	Sar Cl-D	75 mg 1 g	14,43 14,45	35	Sar Cl-D Lud Tav	75 mg 1 g 100 mg 1 mg	Lud Val	100 mg 10 mg	13,93 1,92	28
14	296.2 39 w					19,10 11,31	23						
15	296.0 65 m	Sar Mell		Nov Hal Dalm	720 mg 12 mg 30 mg	9,03 2,19	30	Nov Hal Dalm	480 mg 12 mg 30 mg	Nov Hal	480 mg 12 mg	12,69 12,80	35

ENDOGEN DEPRESSIVE PATIENTEN MIT NEGATIVEM DST

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
16	296.0 46 w	Aliv	100 mg	Sar Dalm	75 mg 30 mg	5,77 0,90	25	Sar Viv Dalm	125 mg 100 mg 30 mg	Sar	125 mg	6,60 0,89	10
17	296.0 61 w	Val Tav Roh	20 mg 3 mg 2 mg	Val Cl-D	25 mg 1 g	14,04 1,76	26	Val Cl-D Apo Tav	25 mg 1 g 125 mg 2 mg	Apo Tav Cl-D	200 mg 2 mg 1 g	11,41 1,28	10
18	296.2 56 w	Tav	1 mg	Tav Cl-D	7,5 mg 1 g	4,68 1,78	30	Tav Anaf EKT	7,5 mg 75 "	EKT Mog	5 mg	12,28 1,65	28
19	296.0 51 w	Gam Imap		Thom	6 mg	10,99 1,85	25	Thom	6 mg	Thom	6 mg	16,12 1,45	13
20	296.2 23 m	Fluan	20 mg	Tofr Dalm	100 mg 30 mg	17,19 2,20	22	Tofr	200 mg 2 mg	Roh Cl-D	2 mg 1 g	13,97 1,60	22
21	296.2 52 w	Anaf Mell	75 mg 200 mg	Anaf Tav Cl-D	100 mg 3 mg 1 g	4,65 1,28	23	Anaf Tav Cl-D Dalm	100 mg 3 mg 1 g 1Tbl.	Viv Roh Cl-D	2 mg 1 g	14,43 1,77	12
22	296.2 60 w	Hal Cl-D	5 mg 2 g	Dalm	60 mg	- 1,31	21	Viv Nov Dalm	60 mg 30 mg	Viv Nov Dalm	200 mg 60 mg 30 mg	4,73 1,08	1
23	296.2 34 m	Apo Tranx	12,5mg 30 "	Val Cl-D	5 mg 1 g	23,32 2,15	25	Anaf Dalm	200 mg 30 mg	Anaf Sar Dalm	200 mg 75 mg 30 mg	8,43 1,30	15

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
24	296.0 65 w	Tolv Dalm	10 mg 30 mg	Sar Neur Dalm	75 mg 50 mg 30 mg	11,89 2,62	25	Sar Viv Dalm Cl-D	75 mg 100 mg 30 mg 1 g	Sar Viv Dalm Cl-D	75mg 100mg 30mg 1 g	3,84 1,01	22
25	296.2 40 w	Li		Val Cl-D	10 mg 1 g	22,41 1,20	26	Val Cl-D	10 mg 1 g				
26	296.1 46 w	Tav	0,75mg	Cl-D	1 g	1,15 1,46	22	Viv Dalm	30 mg	Viv Dalm	30 mg	10,50 0,84	4
27	296.2 50 w	Apo Tranx	75 mg 40 mg	Sar Mog	75 mg 10 mg	20,00 2,83	31	Sar Hal Mog Viv Cl-D	75 mg 120 mg 10 mg 1 g	Viv Dalm Cl-D	30 mg 1 g	20,11 1,33	21
28	296.1 42 w	Anaf Cl-D	50 mg 1 g	Nov Dalm Cl-D	240 mg 30 mg 1 g	6,81 2,91	32	Anaf Dalm Cl-D	300 mg 30 mg 1 g	Anaf Dalm Cl-D	300 mg 30 mg 1 g		8
29	296.1 50 w	Sar Lex Fluan	150 mg 6 mg 0,5"	Tav Mog	1 mg 5 mg	12,46 0,93	29	Tav Mog Doc Tolv Cl-D	1,5 mg 5 mg 30 mg 30 mg 1 g	Tav Mog Doc Tolv Cl-D	1,5 mg 5 mg 30 mg 30 mg 1 g	6,22 1,17	6
30	296.2 32 w	Limb Tolv	37,5mg 30 mg	Sar Mog	75 mg 5 mg	14,92 2,00	30	Sar Mog Tav Cl-D	150 mg 5 mg 3 mg 1 g	Sar Mog Tav Cl-D	100 mg 5 mg 3 mg 1 g	26,20 1,59	27

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
31	296.2 39 w	Sar Aliv Imap		Cl-D	1 g	17,21 2,81	22	Jat Cl-D	15 mg 1 g			9,35 2,17	11
32	296.2 50 w	Lex	6 mg	Cl-D	1 g	14,45 1,87	20	Cl-D	1 g	Viv Cl-D	1 g	11,02 3,57	11
33	296.0 65 w	Sar		Sar Neur Tranx	50 mg 20 mg 15 mg	14,35 2,28	30	Tranx Sar Tav Schl-E Neur	15 mg 150 mg 3 mg 20 mg	Tranx Sar Tav Neur	15 mg 150 mg 3 mg 20 mg	12,15 2,21	7
34	196.0 56 w	Tav	1 mg	Li		9,89 1,92	20	Viv Li Cl-D Val		Sar Li Cl-D Dalm	75 mg 1 g 30 mg	10,05 1,82	8
35	296.2 48 m	Sar Cl-D	75 mg 2 g	Sar	75 mg	9,02 1,45	23	Sar Hal	125 mg 120 mg	Sar	75 mg	15,92 1,89	10
36	296.0 62 w	Sar Cl-D	50 mg 1 g	Cl-D	1 g	17,16 1,60	19	Mell Cl-D	200 mg 1 g	Mell Cl-D	200 mg 1 g	8,31 1,38	8
37	296.0 61 W	Lex Adum	5 mg 20 mg			3,61 1,20	20						
38	296.0 65 w	Sar Tax	125 mg 150 mg	Sar Dalm	150 mg 15 mg	11,80 1,32	24						
39	296.2 38 w	Aliv Fris	100 mg 20 mg	Nov Dalm	360 mg 30 mg	30,90 1,89	31	Nov Tax Dalm	600 mg 150 mg 30 mg	Nov Tax Dalm	600 mg 150 mg 30 mg	8,23 1,27	5

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
40	296.0 58 w	Tolv Imap		Val Li	30 mg 300 mg	8,61 1,74	23	Val Li Dalm	15 mg 300 mg 30 mg	Val Tolv Dalm	15 mg 60 mg 30 mg	12,98 0,91	26
41	296.2 44 w	Nov Hal	80 mg 1 mg	Sar	75 mg	7,81 1,27	20	Sar	100 mg	Sar	100 mg	8,12 1,34	11
42	296.2 59 w	Sar Val	75 mg 20 mg	Sar Val	150 mg 5 mg	3,57 1,07	16	Sar Limb Apo Cl-D Val	150 mg 200 mg 125 mg 1 g 5 mg	Apo	125 mg	7,56 1,38	6
43	296.0 53 m			Tav Dalm	5,5mg 30 mg	16,67 2,73	22	Tav Dalm	5,5 mg 30 mg	Tolv	30 mg	5,82 1,26	1
44	296.0 63 w			Sar Tranx Aliv Cl-D	75 mg 200 mg 200 mg 3 g	14,00 2,15	25	Aliv Tranx Cl-D Sar Neur	200 mg 15 mg 3 g 75 mg 25 mg	Aliv Tranx Cl-D Sar Neur	200 mg 15 mg 3 g 75 mg 25 mg	11,18 1,25	15
45	296.3 56 w	Li		Li Val Tav	10 mg 3 mg	6,79 1,55	30	Lud Li Tav	75 mg 3 mg	Li Tav	1 mg	8,37 2,01	0
46	296.2 35 w	Limb	37,5mg	Sar	100 mg	12,46 1,60	20	Sar Doc	100 mg 30 mg	Sar Doc	150 mg 30 mg	- 1,18	2
47	296.0 52 m	Tax Tav Tofr		Tofr	30mg	11,97 1,72	25	Tofr Hal Neur Cl-D	30 mg 2 mg 25 mg 1 g	Tofr Hal Cl-D	150 mg 2 mg 1 g	3,37 0,52	18

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
48	296.2 46 m			Sar Tav	75 mg 1 mg	9,59 1,24	30	Sar Tav Hal Cl-D	125 mg 6 mg 14 mg 1 g	Sar Tav Hal Cl-D	100 mg 2 mg 10 mg 1 g	3,01 0,29	13
49	296.0 49 m	Sar	150 mg	Sar Dalm	150 mg 30 mg	13,48 1,30	27	Sar Tranx Tav Tax Dalm	150 mg 30 mg 3 g 200 mg 30 mg	Sar Tranx Tav Tax Dalm	150 mg 30 mg 3 g 200 mg 30 mg	12,41 1,02	27
50	296,0 55 w	Jat Sar Cl-D	30 mg 75 mg 1 g	Jat Sar Cl-D	30 mg 75 mg 1 g	11,96 1,87	29	Jat Neur Tav Tofr	30 mg 175 mg 1,5 mg 50 mg	Jat Neur Tav Tofr	30 mg 175 mg 1,5 mg 50 mg	14,97 1,46	18
51	296.0 53 W	Lex		Sar Hal	150 mg 10 mg	13,42 3,35	26	Sar Hal Tav Cl-D	150 mg 10 mg 1 g 1 g	Sar Tav Cl-D	150 mg 2 g 1 g	7,53 3,26	9
52	296.2 53 w	Anaf Dalm	100 mg 30 mg	Cl-D	1 g	24,83 2,79	23	Sar Val Hal	150 mg 15 mg 12 mg	Sar Tav Hal Cl-D	150 mg 2,5 mg 12 mg 1 g	- 2,60	29
53	296.2 58 w	Tax	25 mg	Dalm	30 mg	23,53 4,56	24	Li		Li		21,63 1,43	5
54	296.0 59 m			Aliv	25 mg	18,08 2,20	43	Aliv Hal	75 mg 6 mg	Hal	6 mg	- 2,53	7
55	296.0 65 w	Fluan Adum	2 mg 20 mg	Sar Mog	150 mg 5 mg	10,39 1,19	27					4,29 0,86	8

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
56	296.2 23 w	Limb	75 mg	Sar Tranx Apo Tax Cl-D	75 mg 20 mg 50 mg 100 mg 1 g	5,95 1,96	31	Tranx Apo Tax Cl-D Sar Doc	20 mg 150 mg 100 mg 1 g 75 mg 20 mg	Sinq Apo Tax Sar Doc	20 mg 50 mg 100 mg 75 mg 20 mg	4,68 2,75	7
57	296.2 48 w	Sar	100 mg	Cl-D	2 g	11,36 1,80	20	Viv		Viv		14,53 1,62	15
58	296.2 55 m	Nov		Tav	3,5mg	13,28 1,57	18	Anaf Val	175 mg 5 mg	Anaf Val	175 mg 5 mg	14,40 1,40	20
59	296.2 43 w	Tofr Sar	75 mg 75 mg	Tofr Sar Dalm	125 mg 75 mg 30 mg	5,98 1,02	26	Val Sar Dalm	15 mg 75 mg 30 mg	Val Sar Dalm	20 mg 75 mg 30 mg	9,18 1,03	14

NEUROTISCH ODER REAKTIV DEPRESSIVE PATIENTEN MIT POSITIVEM DST

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
60	300.4 27 m	Tav Cl-D	2,5 mg 1 g	Tav Cl-D	3,5 mg 1 g	32,81 21,97	24						
61	300.0 40 w	Nov Dalm	120 mg 30 mg	Tav Cl-D	2,5 mg 1 g	13,77 5,35	28	Apo Cl-D	200 mg 1 g	Apo Cl-D	150 mg 1 g	3,35 1,22	10
62	300.4 41 m	Hal	1 mg	Sinq	75 mg	16,03 13,35	18	Viv Doc	300 mg 120 mg	Viv Doc	300 mg 120 mg	- 2,35	7
63	300.4 41 w	Fris Dog	20 mg 200 mg	Mell	50 mg	10,61 6,67	33	Sar Mell Tav	175 mg 30 mg 2,5 mg	Sar	75 mg 2,5 mg	14,55 1,47	6
64	300.4 34 w	Hal Val	1 mg 10 mg	Apo Neur	35 mg 12,5"	10,85 6,35	28	Apo Neur Sar Cl-D Tax Doc Sinq Aliv	100 mg 25 mg 75 mg 1 g 75 mg 30 mg 150 mg 50 mg	Sinq Aliv Doc Sar Neur Cl-D	150 mg 50 mg 30 mg 75 mg 12,5 mg 1 g	5,90 1,04	12

NEUROTISCH ODER REAKTIV DEPRESSIVE PATIENTEN MIT NEGATIVEM DST

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
65	300.4 25 m					1,58 0,5	19						
66	300.4 18 w	Tolv Roh	30 mg 2 mg	Mog	5 mg	11,67 0,88	24	Dalm	30 mg	Dalm	30 mg	- 0,83	2
67	300.4 30 w	Apo Tranx Imap				17,94 1,97	29	Viv Dl-D	1 g	Viv Cl-D	1 g	7,41 0,86	23
68	300.4 27 m	Val Lud	10 mg 25 mg			20,77 1,88	22						
69	300.4 47 w	Sar Roh	75 mg 2 mg	Tav Roh	2 mg 2 mg	9,80 1,07	26	Tav Cl-D Roh	3 mg 1 g 2 mg	Tav Roh	1 mg 2 mg	20,71 1,08	6
70	300.5 29 m					13,24 3,74	17						
71	300.3 45 m					13,08 1,35	28	Sar Tav Dalm	150 mg 150 mg 30 mg	Sar Tax Dalm	225 mg 250 mg 30 mg	- 1,45	18
72	300.4 38 m			Dalm	30 mg	4,13 0,90	21	Tolv Dalm	60 mg 30 mg	Tolv Dalm	60 mg 30 mg	14,41 1,12	11
73	300.4 23 w	Hal Nov	3 mg 80 mg	Cl-D	1 g	10,16 1,54	25	Dalm	30 mg	Dalm	30 mg	18,69 1,99	13
74	300.4 39 w	Sar Roh	75 mg 2 mg	Dalm	30 mg	27,35 2,04	22	Viv EKT Dalm Cl-D	60 mg 1 g	Cl-D Roh EKT	1 g 2 mg	19,30 0,90	8

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
75	300.4 26 w			Lud Tav	150 mg 1,5 mg	5,08 0,97	21						
76	300.1 50 w			Nov	250 mg	21,04 2,24	17	Nov	480 mg			8,84 5,32	7
77	300.4 42 w	Tranx	15 mg	Tranx	35 mg	19,94 4,09	31						
78	300.4 42 m	Lex	6 mg			19,38 3,67	16						
79	300.4 46 m			Dalm	30 mg	14,56 1,54	20						
80	300.4 34 m			Mell Cl-D	300 mg 1 g	27,51 1,82	16						
81	300.4 45 w	Tav	5 mg	Apo Cl-D	125 mg 1 g	10,04 1,26	20	Apo Sar Tranx Mog Sinq	125 mg 75 mg 15 mg 5 mg 150 mg	Sar Tranx Sinq Mog	75 mg 5 mg 200 mg 5 mg	14,52 0,90	14
82	300.4 27 m					18,91 1,33	21						
83	300.4 20 m					12,13 1,33	17						
84	300.4 40 w	Val		Dalm	30 mg	6,76 1,29	19	Apo Dalm	50 mg 30 mg	Apo Cl-D	50 mg 1 g	5,49 1,04	22
85	300.4 24 w					15,71 1,67	17	Sar Cl-D	100 mg 1 g	Sar	150 mg	8,41 1,11	16

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
86	300.4 21 m			Tav	5,5 mg	18,29 2,09	23	Tav	5,5 mg	Tav	5,5 mg	16,18 1,24	5
87	300.4 40 m	Sar Hal Dalm	150 mg 5 mg 30 mg	Tav Cl-D	3 mg 1 g	15,92 0,87	32	Tav Cl-D Viv	3 mg 1 g	Cl-D	1 g	- 0,33	22
88	300.4 21 m					18,57 1,30	17	Cl-D	1 g			12,68 1,22	3
89	300.4 30 m	Lex Tranx		Cl-D	2 g	13,68 1,20	22						
90	300.4 38 w			Dalm	30 mg	14,09 1,27	19	Apo Dalm	75 mg 30 mg	Apo	75 mg	5,10 0,90	9
91	300.1 39 w	Cl-D	1 g	Apo	75 mg	18,31 2,19	24	Apo Cl-D	75 mg 1 g			22,17 1,90	10
92	300.4 24 m	Dalm	30 mg	Cl-D	1 g	29,21 1,68	23	Neur Dalm	50 mg 30 mg	Neur Dalm Lex	50 mg 30 mg 6 mg	15,93 1,27	8
93	300.4 21 m	Tav	4 mg	Tav Val	4 mg 5 mg	13,46 1,25	24	EKT Schl-E Sar Tax	19 x 150 mg 200 mg	Tav Neur	3 mg 150 mg	5,45 3,02	19

SCHIZOPHRENE ODER SCHIZOAFFEKTIVE PATIENTEN MIT DEPRESSION

PAT. Nr.	ICD Alter w / m	MEDIK. A	DOSIS	MEDIK. B	DOSIS	CORT.	HAMD	MEDIK. C	DOSIS	MEDIK. D	DOSIS	CORT.	HAMD
94	295.0 27 m	Val Cl-D	15 mg 2 g	Hal Cl-D	150 mg 2 g	10,78 1,45	26	Hal Neur Val Cl-D Tax	150 mg 200 mg 20 mg 2 g 60 mg	Tax Doc Val	600 mg 10 mg 20 mg	1,45 1,23	22
95	295.3 38 w	Aponal- Intoxi- kation				6,86 0,94	28	Hal Imap Val	2 mg 9 ml 5 mg	Val	10 mg	18,52 1,32	5
96	295.0 22 w	Tax	400 mg	Tax Cl-D	400 mg 1 g	17,65 1,76	22	Tax Cl-D Tolv	900 mg 1 g 40 mg	Tax Tolv	100 mg 60 mg	18,44 1,95	20
97	295.3 56 w	Sar Semap	75 mg 40 mg	Cl-D	1 g	11,20 1,82	33						
98	295.1 20 w			Cl-D	2 g	- 1,60	18						
99	295.7 37 w	Li Lud		Lud Tax Li	75 mg 25 mg	18,31 1,45	24						
100	295.7 21 m			Tax Dalm	100 mg 30 mg	11,55 2,14	32	Sar Hal Dalm	225 mg 1 mg 30 mg	Sar Hal Dalm	225 mg 1 mg 30 mg	10,16 0,81	18
101	295.0 58 w			Sar Dalm	175 mg 30 mg	12,77 1,70	24	Sar Hal	175 mg 10 mg	Sar Hal	175 mg 10 mg	3,86 0,81	7
102	295.6 37 w	Imap	6 mg	Tolv	30 mg	18,23 5,10	19						

ABKÜRZUNGEN FÜR TABELLE II

Adum	-	Adumbran
Aliv	-	Alival
Anaf	-	Anafranil
Apo	-	Aponal
Cl-D	-	Chloraldurat
Dalm	-	Dalmadorm
Doc	-	Dociton
Dog	-	Dogmatil
EKT	-	Elektrokrampftherapie
Fluan	-	Fluanxol
Fris	-	Frisium
Gam	-	Gamonil
Hal	-	Haldol
Jat	-	Jatrosom
Lex	-	Lexotanil
Li	-	Lithium
Limb	-	Limbatril
Lud	-	Ludiomil
Mell	-	Melleril
Mog	-	Mogadan
Neur	-	Neurocil
Nov	-	Noveril
Pasp	-	Paspertin
Roh	-	Rohypnol
Sar	-	Saroten
Schl-E	-	Schlafentzug
Sinq	-	Sinquan
Tav	-	Tavor

Tax	-	Taxilan
Thom	-	Thombran
Tofr	-	Tofranil
Tolv	-	Tolvin
Tranx	-	Tranxilium
Val	-	Valium
Viv	-	Vivalan

MEDIKATION A: Medikation, die der Patient vor der stationären Aufnahme eingenommen hat.

MEDIKATION B: Medikation, die der Patient während des ersten Tests eingenommen hat.

MEDIKATION C: Medikation, die der Patient während des stationären Aufenthaltes eingenommen hat.

MEDIKATION D: Medikation, die der Patient während des zweiten Tests eingenommen hat.

LEGENDE: Medikation, Cortisol-Plasma-Konzentration und HAMD-Werte von allen 102 depressiven Patienten, bei denen der DST durchgeführt wurde.

Um festzustellen, ob eine bei den Patienten angewandte Therapieform mit einer bestimmten Psychopharmakakategorie (Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, MAO-Hemmer und Chloraldurat) oder eine sich daraus zusammensetzende Kombinationstherapie auf das DST-Ergebnis Einfluß nimmt, wurden die in Tabelle III aufgeführten Gruppen gebildet. Darin sind 15 Behandlungskategorien abgebildet und das Suppressionsverhalten darunter einzuordnender Patienten mit ihren Diagnosen aufgeführt.

TABELLE III

1. MEDIKATION: ANTIDEPRESSIVA

Vor DST:	n = 18	Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 25,1
	. 14	endogene	: 2 keine Suppression
	. 1	neurot.reakt*:	0 keine Suppression
	. 3	schizo.m.Dep*:	2 keine Suppression
Während DST:	n = 13	Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 25,3
	. 9	endogene	: 2 keine Suppression
	. 3	neurot.reakt.:	1 keine Suppression
	. 1	schizo.m.Dep.:	1 keine Suppression

2. MEDIKATION: ANTIDEPRESSIVA UND BENZODIAZEPIN

Vor DST:	n = 19	Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 26,0
	. 13	endogene	: 4 keine Suppression
	. 6	neurot.reakt.:	1 keine Suppression
	. 0	schizo.m.Dep.:	0 keine Suppression
Während DST:	n = 21	Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 26,9
	. 18	endogene	: 5 keine Suppression
	. 1	neurot.reakt.:	0 keine Suppression
	. 2	schizo.m.Dep.:	0 keine Suppression

* =neurotisch reaktiv
* =schizophren od.schizoaffektiv mit Depression

3. MEDIKATION: BENZODIAZEPIN

Vor DST:	n = 9 Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 26,0	
	. 4 endogene	: 1 keine Suppression	
	. 5 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	
Während DST:	n = 14 Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 24,1	
	. 6 endogene	: 2 keine Suppression	
	. 8 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	

4. MEDIKATION: NEUROLEPTIKA

Vor DST:	n = 6 Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 20,5	
	. 3 endogene	: 1 keine Suppression	
	. 1 neurot.reakt.	: 1 keine Suppression	
	. 2 schizo.m.Dep.	: 1 keine Suppression	
Während DST:	n = 3 Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 24,6	
	. 0 endogene	: 0 keine Suppression	
	. 3 neurot.reakt.	: 1 keine Suppression	
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	

5. MEDIKATION: NEUROLEPTIKA UND ANTIDEPRESSIVA

Vor DST:	n = 9 Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 24,5	
	. 8 endogene	: 1 keine Suppression	
	. 1 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	
Während DST:	n = 2 Patienten	HAMD $\bar{x}$ = 27,0	
	. 1 endogene	: 0 keine Suppression	
	. 1 neurot.reakt.	: 1 keine Suppression	
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	

6. MEDIKATION: NEUROLEPTIKA, ANTIDEPRESSIVA UND BENZODIAZEPIN

Vor DST:	n = 5 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 30,8
	. 3 endogene	:	2 keine Suppression
	. 2 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression
Während DST:	n = 3 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 30,0
	. 3 endogene	:	2 keine Suppression
	. 0 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression

7. MEDIKATION: CHLORALDURAT

Vor DST:	n = 1 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 24,0
	. 0 endogene	:	0 keine Suppression
	. 1 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression
Während DST:	n = 12 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 21,9
	. 7 endogene	:	0 keine Suppression
	. 3 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 2 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression

8. MEDIKATION: ANTIDEPRESSIVA UND CHLORALDURAT

Vor DST:	n = 3 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 24,6
	. 3 endogene	:	0 keine Suppression
	. 0 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression
Während DST:	n = 2 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 27,5
	. 1 endogene	:	1 keine Suppression
	. 1 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression

9. MEDIKATION: MAO-HEMMER UND ANDERE

Vor DST:	n = 2 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 26,0
	. 2 endogene	:	1 keine Suppression
	. 0 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression
Während DST:	n = 1 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 29,0
	. 1 endogene	:	0 keine Suppression
	. 0 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression

10. MEDIKATION: NEUROLEPTIKA UND BENZODIAZEPIN

Vor DST:	n = 3 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 29,3
	. 1 endogene	:	0 keine Suppression
	. 2 neurot.reakt.	:	2 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression
Während DST:	n = 1 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 32,0
	. 0 endogene	:	0 keine Suppression
	. 0 neurot.reakt.	:	0 keine Suppression
	. 1 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression

11. MEDIKATION: BENZODIAZEPIN UND CHLORALDURAT

Vor DST:	n = 3 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 28,3
	. 1 endogene	:	1 keine Suppression
	. 1 neurot.reakt.	:	1 keine Suppression
	. 1 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression
Während DST:	n = 8 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 27,7
	. 5 endogene	:	0 keine Suppression
	. 3 neurot.reakt.	:	2 keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	:	0 keine Suppression

12. MEDIKATION: NEUROLEPTIKA UND CHLORALDURAT

Vor DST:	n = 1 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 21,0
	. 1 endogene	: 0 keine Suppression	
	. 0 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	
Während DST:	n = 3 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 21,3
	. 0 endogene	: 0 keine Suppression	
	. 1 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 2 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	

13. MEDIKATION: ANTIDEPRESSIVA, BENZODIAZEPIN UND CHLORALDURAT

Vor DST:	n = 0 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = —
	. 0 endogene	: 0 keine Suppression	
	. 0 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	
Während DST:	n = 5 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 26,6
	. 5 endogene	: 2 keine Suppression	
	. 0 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	

14. NICHT BEHANDELT

Vor DST:	n = 23 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 22,8
	. 6 endogene	: 2 keine Suppression	
	. 14 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 3 schizo. m.Dep.	: 0 keine Suppression	
Während DST:	n = 13 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 21,0
	. 2 endogene	: 1 keine Suppression	
	. 10 neurot.reakt.	: 0 keine Suppression	
	. 1 schizo.m.Dep.	: 0 keine Suppression	

15. SCHLAFENTZUG

Vor DST:	n = 0 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = —
	. 0 endogene	: 0	keine Suppression
	. 0 neurot.reakt.	: 0	keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0	keine Suppression
Während DST:	n = 1 Patienten		HAMD $\bar{x}$ = 34,0
	. 1 endogene	: 1	keine Suppression
	. 0 neurot.reakt.	: 0	keine Suppression
	. 0 schizo.m.Dep.	: 0	keine Suppression

In den Fällen, in denen Cortisol durch Dexamethason nicht supprimiert wurde (n.s.) ist die Medikation vor, bzw. während des Tests aufgeführt. In einer weiteren Aufstellung (Tabelle IV) sind die Daten derjenigen Patienten gesondert aufgeführt, die bei der Aufnahme einen positiven DST, d.h. Cortisol-Konzentration von $>$ 5 µg/dl nach Dexamethason (2 mg) aufwiesen. Dabei wurde versucht, graphisch darzustellen, wie sich im Verlaufe der Therapie der Schweregrad der Depression (Hamilton-Skala) und das DST-Ergebnis zueinander verhalten.

LEGENDE: Medikation, positive DST-Ergebnisse und HAMD-Werte vor und während der Testdurchführung bei verschiedenen Behandlungsformen.

TABELLE IV

Pat. Nr.	ICD	1. Wert Cortisol	1. Wert HAMD	2. Wert Cortisol	2. Wert HAMD	GRAPHISCHE DARSTELLUNG
1	296.2	20,38 9,10	33	16,99 2,03	29	
2	296.2	23,35 5,27	27	5,11 1,10	1	
3	296.0	11,43 13,35	35	15,78 2,32	3	
4	296.1	4,94 8,28	23	9,47 0,96	7	
5	296.2	15,59 9,11	36	6,16 1,07	3	
6	296.2	- 24,93	34	12,40 0,72	30	
7	296.0	19,48 15,87	28	14,27 1,76	4	
8	296.0	17,43 16,04	33	8,28 5,63	18	

Pat. Nr.	ICD	1. Wert		2. Wert		GRAPHISCHE DARSTELLUNG
		Cortisol	HAMD	Cortisol	HAMD	
9	296.0	16,12 5,56	32	7,04 1,25	5	
12	296.2	- 14,41	39	- 1,47	1	
13	296.0	14,43 14,45	35	13,93 1,92	28	
15	296.0	9,03 2,19	30	12,69 12,80	35	
61	300.0	13,77 5,35	28	3,35 1,22	10	
62	300.4	16,03 13,35	18	- 2,35	7	
63	300.4	10,61 6,67	33	14,55 1,47	6	
64	300.4	10,85 6,35	28	5,90 1,04	12	

LEGENDE: Cortisol- und HAMD-Werte bei Patienten mit positivem DST

V. Ergebnisse und Diskussion

Aus den Daten der Tabelle III.1 läßt sich erkennen, daß keine der bei ambulanter Versorgung (Vorbehandlung vor DST) und Aufnahme depressiver Patienten unterschiedlicher Ätiologie gebräuchlichen Therapieformen einen positiven DST in etwa 20% der Fälle verhindert.

Die Aufteilung in Tabelle IV.2 führt zu Untergruppen mit Populationen, die sich zahlenmäßig zu stark voneinander unterscheiden, um statistisch miteinander vergleichbar zu sein. Es zeigt sich allerdings, daß keine der Therapieformen ein positives Dexamethason-Testergebnis verhinderte Die einzige Ausnahme bilden die Patienten, die lediglich mit Chloraldurat vorbehandelt wurden. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, daß bei diesen Patienten der Schweregrad der Depression nicht stark ausgeprägt ist und die Wahrscheinlichkeit eines positiven DST-Ergebnisses wenig wahrscheinlich ist (HOLSBOER et al., 69, 70).

Besonderes Interesse verdienen dabei die Gruppen, in denen Benzodiazepine alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten gegeben wurden. LANGER et al. (95) leiteten aus der Tatsache, daß 10 ihrer Patienten, die mit Valium (20 - 40 mg) vorbehandelt waren und kein positives DST-Ergebnis aufwiesen, die Schlußfolgerung ab, wonach Benzodiazepine die Nichtsuppression (n.s.) verhindern würden. Von CARROLL et al. (34) wurde diese Hypothese unter Hinweis auf die GABA-mimetische Wirkung der Benzodiazepine dem daraus folgenden inhibitorischen Einfluß auf die HPA-Achse gestützt. Auch der Befund, wonach Tofranil sowohl allein

in hoher Dosierung als auch kombiniert mit Benzodiazepinen die Suppression in einigen Fällen nicht verhindert hat, ist herauszuheben, da beide Pharmaka inhibitorische Impulse auf die HPA-Achse verstärken. Imipramin (= Tofranil) und vor allem sein Desmethylmetabolit, das Desmethylimipramin, haben vorwiegend noradrenerge Wirkung, weswegen aufgrund der inhibitorischen Wirkung des Noradrenalins auf die HPA-Achse gerade durch dieses Medikament eine Cortisolsuppression gefördert werden sollte.

Unter Saroten oder Anafranil, die sowohl serotonerge als auch durch ihre Desmethylmetaboliten bedingte noradrenerge Wirksamkeit besitzen, finden sich in einigen Fällen ebenfalls positive DST-Ergebnisse. Bei Behandlung mit Tolvin (= Mianserin) wäre aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften (präsynaptische Adrenolyse) zu erwarten, daß die inhibitorischen Impulse auf die HPA-Achse verstärkt und die Nicht-Supprimierbarkeit des Cortisols verhindert würde. Auch dies ist,wie Tabelle III zeigt, selbst in Kombination mit Benzodiazepinen nicht der Fall.

Der Einfluß von Neuroleptika auf die Cortisolsekretion ist umstritten (POLLERI und McLEOD, 117) und ihr Einfluß auf den DST ist ungeklärt.

Aus den Daten der Tabelle II und III läßt sich erkennen, daß diese Substanzen ebensowenig wie die vorgenannten ein positives Testergebnis verhindern können.

Vergleicht man das Testverhalten bei Aufnahme und Entlassung oder nach 6 Wochen bei den Patienten, die zumindest bei einer der beiden Untersuchungen ein positives Testergebnis hatten, so fallen vor allem 2 Beob-

achtungen auf. Zum einen haben einige Patienten auch dann im 2. Test unterdrückte Cortisol-Werte, wenn der 1. Test positiv war und die depressive Symptomatik noch nicht abgeklungen war. Zum anderen ist auffallend, daß bei einem Patienten sich bei über 6 Wochen gleichbleibend depressiver Symptomatik die Überaktivität der HPA-Achse erst allmählich einstellt. Dabei ist die Therapie an beiden Testtagen im wesentlichen die gleiche geblieben.

In der überwiegenden Zahl der Fälle allerdings geht die Besserung der depressiven Symptomatik mit abnehmender Cortisol-Plasma-Konzentration nach Dexamethason-Gabe einher. Dieser Befund stützt die Hypothese, wonach die Besserung der klinischen Symptomatik mit der Normalisierung der pathophysiologischen Funktionsabläufe korreliert und ist Gegenstand von Verlaufsstudien (GREDEN et al., 65; HOLSBOER et al., 71).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß keine der bei den 102 Patienten eingesetzten Medikamente oder Kombinationen daraus einen pathologischen Dexamethason-Test hat verhindern können. Es muß dabei eingeräumt werden, daß dies im Einzelfall nicht geprüft wurde. So ist es nicht ausgeschlossen, daß durch die Medikation während des Tests bei einigen Patienten die Aktivität der Nebennierenrinde so verändert wurde, daß ein pathologisches Testergebnis pharmakogen provoziert oder verhindert wurde. Um dies zu überprüfen, müßte jede Medikamentengruppe mit einer im Schweregrad der Depression identischen Gruppe bezüglich ihres Testverhaltens verglichen werden.

Ein anderes methodisch einfacheres und in der Aussage zuverlässigeres Vorgehen ist die Verlaufsbeobachtung bei einigen ausgewählten Patienten. Unter diesem Vorbehalt kann davon ausgegangen werden, daß es nicht nötig ist, der Durchführung eines Dexamethason-Suppressions-Tests eine "Wash-out"-Periode vorzuschalten. Diese Feststellung stimmt mit der Beobachtung von CARROLL et al. (33) überein, der die Häufigkeit positiver DST-Ergebnisse mit der Dauer der Medikamenten-freien Phase vor Testdurchführung verglich und dabei keinen Zusammenhang zwischen Testverhalten und Dauer der "Wash-out"-Periode beobachtete.

VI. Schlußbetrachtung

Die Ergebnisse der Studie, von der ein Teilaspekt im vorangegangenen Abschnitt diskutiert wurde, haben gezeigt, daß der Dexamethason-Suppressions-Test für die klinische Routine-Diagnostik nicht geeignet ist. Offenbar hat die hypothesengesteuerte Einstellung, wonach ein positiver DST für die Diagnose endogene Depression beweisend sei, bei der Zuordnung von Laborparametern zur jeweiligen diagnostischen Klassifikation zu Ungenauigkeiten geführt.

Es stellt sich dabei allerdings die Frage, ob es tatsächlich Aufgabe der biologisch-psychiatrischen Forschung sein soll, die aufgrund klinisch erhobener Befunde nach einem der zahlreichen Klassifikationssysteme gestellten Diagnosen auf biologischer Ebene abzusichern. Vermag ein solcher Test diese Anforderungen nicht mit hinreichender Zuverlässigkeit zu erfüllen, wie etwa der TRH-Test, die HGH-Ausschüttung nach Insulin-induzierter Hypoglykämie oder der Dexamethason-Suppressions-Test, so gerät er in Gefahr, nicht weiter erforscht und durch vermeintlich bessere Testverfahren verdrängt zu werden.

Es wäre aber denkbar, daß die Bedeutung von der Norm abweichener neuroendokriner Untersuchungsergebnisse, hier der DST, auf der Symptomebene zu suchen ist. Solche Betrachtungsweise könnte dazu führen, daß spezifische psychopathologische Befunde,nicht-symptomatologische Daten und biochemische Parameter in die Charakterisierung eines Krankheitsbildes einbezogen werden.

Wenn es nachzuweisen gelingt, daß ein endokrinologisches Ergebnis einen mit den für Therapieverläufe relevanten psychopathologischen Variablen vergleichbaren Stellenwert besitzt, dann wäre dies für die biologisch-psychiatrische wie auch für die psychopathologische Forschung ein erheblicher Gewinn.

Die Ergebnisse der psychiatrischen Forschung sollen ja u.a. bei der Frage, welcher somatischen Therapie ein Patient zugeführt werden soll, Antworthilfe bereitstellen. Trotz der Fülle von Labordaten erfolgt die Wahl eines Psychopharmakons, stets gestützt auf dem psychischen Befund mehr oder minder empirisch. Daher sollte eine der Aufgaben künftiger Untersuchungen des DST die Klärung der Frage sein, inwieweit das Testverhalten zu Beginn einer somatischen Therapie die Auswahl des geeigneten Psychopharmakons erleichtert.

Zur Beurteilung des Therapieverlaufs, etwa beim Wirksamkeitsnachweis neuer Antidepressiva, werden Verlaufsparameter mit Hilfe vorwiegend massenstatistisch validierter Fragebögen herangezogen. Sollte sich der DST als Verlaufsparameter bewähren, so stünde damit ein

objektives Beurteilungsinstrument für die Wirksamkeit eines Antidepressivums und möglicherweise ein Prädiktor für das Ansprechen somatischer Therapie zur Verfügung.

Die Untersuchung des Einflusses psychotroper Substanzen auf den Dexamethason-Suppressions-Test jedenfalls berechtigen zu der Annahme, daß das Testverhalten eng mit dem psychopathologischen Befund und dem Schweregrad der Erkrankung verknüpft ist und nicht wesentlich durch Psychopharmaka verfälscht wird.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird im ersten Teil die Literatur zum Dexamethason-Suppressions-Test (DST) als endokrinologischem Hilfsmittel bei der Differenzierung zwischen endogenen und nicht-endogenen Depressionen referiert. Weiter wird der gegenwärtige Stand der Kenntnis über die Neuroregulation der Cortisol-Sekretion aufgezeigt.

1. Aus der bisher veröffentlichten Literatur über die Nebennierenrindenaktivität bei affektiven Erkrankungen geht hervor, daß Produktion und Metabolismus von Steroidhormonen schon seit mehr als 25 Jahren Forschungsgegenstand der biologischen Psychiatrie sind. Die Ausscheidung der 17-Hydroxycorticosteroide im Harn, später die Cortisol-Sekretion im Plasma und vor allem die Bestimmung von Cortisol im Tagesprofil, führten zu der These, daß eine Überaktivität der Nebennierenrinde bei depressiven Patienten krankheitsspezifisch sei.
   Von CARROLL und Mitarbeitern wurde der DST zur Differenzierung von endogener und neurotischer Depression aufgearbeitet. Demnach soll erhöhte Cortisol-Plasma-Konzentration nach mitternächtlicher Gabe von Dexamethason mit einer Spezifität von 98% für die Diagnose endogene Depression beweisend zu sein. Von anderen Autoren allerdings ist die hohe diagnostische Zuverlässigkeit dieses Tests infragegestellt, und es sind Hinweise aufgezeigt worden, wonach die Cortisol-Plasma-Konzentration weniger mit diagnostischen Zuordnungen, eher mit dem Schweregrad der Depression korreliert.

2. Die Neuroregulation von Cortisol erfolgt durch diejenigen Neurotransmitter, deren Dysregulation nach heutiger Auffassung ein ätiologischer Faktor der endogenen Depression ist. Die Literatur über die Rolle der biogenen Amine bei der Regulation der Cortisol-Sekretion ergibt ein uneinheitliches Bild. Der überwiegende Teil der Befunde deutet darauf hin, daß Noradrenalin und Gamma-Amino-Buttersäure inhibitorisch, Acethylcholin dagegen exzitatorisch wirkt. Ob Serotonin ein exzitatorischer oder inhibitorischer Neurotransmitter ist, bleibt noch offen. Festzustehen scheint lediglich, daß Serotonin eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Tagesrhythmik zukommt.

Da die Cortisol-Sekretion von denjenigen Neurotransmittern reguliert wird, die durch Antidepressiva beeinflußt werden, ist für die klinische Anwendung des DST von Bedeutung, inwieweit das Testergebnis durch Vorbehandlung mit psychotropen Substanzen verfälscht wird. Dieser Frage wurde im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit anhand der Daten einer kontrollierten Studie nachgegangen, bei der die diagnostische Zuverlässigkeit des DST an 102 Patienten mit einem depressiven Syndrom überprüft wurde.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und am Tage vor der Entlassung, spätestens aber nach 6 Wochen wurden die Patienten dem DST unterzogen. Nach Aufteilung der Patienten in die verschiedenen medikamentösen Behandlungsformen (Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquilizer und Schlafmittel) wurde festgestellt, daß keines der bei den 102 Patienten eingesetzten Medikamente oder ihrer Kombinationen

ein positives Testergebnis hat verhindern können. Dies stützt sich auf Befunde, die an Patientengruppen erhoben wurden. Im Einzelfall ist es allerdings nicht ausgeschlossen, daß die Aktivität der Nebennierenrinde pharmakogen verändert und der DST in seiner Aussagekraft eingeschränkt wurde.

Unter diesem Vorbehalt kann davon ausgegangen werden, daß ein medikamentenfreies Intervall vor der Durchführung des Dexamethason-Suppressions-Tests nicht nötig ist.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABE, K., HIROSHIGE, T.:
Changes in plasma corticosterone and hypothalamic CRF levels following intraventricular injection or drug-induced changes of brain biogenic amines in the rat. Neuroendocrinol. 14, 195-211(1974)

2. ASBERG , M., BERTILSSON, L., TUCK, D.:
Indolamine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients before and during treatment with nortiptyline. Clin.Pharmacol.Ther. 14, 277-286 (1973)

3. ASBERG , M., THOREN, P., TRAKSMAN, L.:
"Serotonin depression": A biochemical subgroup within the affective disorders? Science 191, 478-480 (1976)

4. AKISKAL, H.S., ROSENTHAL, R.H., ROSENTHAL, T.L., KASHGARIAN, M., KHANI, M.K., PUZANTIAN, V.R.:
Differentiation of primary affective illness from situational, symptomatic and secondary depression. Arch.Gen.Psychiat. 36, 635-643,(1979)

5. ANDREASEN, N.C., ENDICOTT, J., SPITZER, R.L.:
The family history method using diagnostic criteria: reliability and validity. Arch.Gen.Psychiat.34,1229-1235 (1977)

6. ANDREASEN, N.C., WINOKUR, G.:
Newer experimental methods for classifying depression. Arch.Gen.Psychiat. 36, 447-452 (1979)

7. ANGST, J.:
Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Monogr.Neurol.Psychiat. 112, 1-118 (1966)

8. BECKMAN, H., GOODWIN, F.K.:
Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients.
Arch.Gen.Psychiat. 32, 17-21 (1975)

9a. BENKERT, O., HOLSBOER, F., ORENGO, P.:
Zum Wirksamkeitsnachweis von Antidepressiva. Excerpta Medica 1980 (im Druck)

9b. BENKERT, O., KLEIN, H.E., SEIBOLD, C.:
Wirkung von Antiparkinsonmitteln und Antidepressiva auf die Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion beim Menschen. Psychoneuroendocrinol. (1980) im Druck.

10. BLISS, E.L., MIGEON, C.J., BRANCH, C.H.H., SAMUELS, L.T.:
Adrenocortical function in schizophrenia. Am.J.Psychiat. 112, 358-365 (1955)

11. BOARD, F.A., WADESON, R., PERSKY, H.:
Depressive affect and endocrine functions. Arch. Neurol.Psychiat 78, 612-620 (1957)

12. BROWN, W.A., JOHNSTON, R., MAYFIELD, D.:
The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: relationship to diagnosis, symptoms and response to treatment. Am.J.Psychiat. 136, 543-547 (1979)

13. BROWN, W.A., SHUEY, I.:
Response to dexamethasone and subtype of depression. Arch.Gen.Psychiat. 37, 747-751 (1980)

14. BRYSON, R.W., MARTIN, D.F.:
17-ketosteroid excretion in a case of manic-depressive psychosis. Lancet 2, 365-567 (1954)

15. BULAT, M., ZIVKOVIC, B.:
Origin of 5 - hydroxyindoleacetic acid in the spinal fluid. Science 173, 738-740 (1971)

16. BUNNEY, W.E. jr., HARTMANN, E.L.:
Study of a patient with 48-hour manic-depressive cycles I. An analysis of behavioral factors. Arch.Gen.Psychiat. 12, 611-618 (1965a)

17. BUNNEY, W.E. jr., HARTMANN,E.L., MASON, J.W.:
Study of a patient with 48-hour manic-depressive cycles, II. Strong positive correlation between endocrine factors and manic defense patterns. Arch.Gen.Psychiat.12, 619-625 (1965b)

18. BUNNEY, W.E. jr., MASON, J.W., HAMBURG, D.A.:
Correlations between behavioral variables and urinary 17-hydroxycorticosteroids in depressed patients. Psychosom.Med. 27, 299-308 (1965c)

19. BUNNEY, W.E. jr., FAWCETT, J.A.:
Possibility of a biochemical test for suicidal potential. Arch.Gen.Psychiat. 13, 232-239 (1965d)

20. BUTLER, P.W.P., BESSER, G.M.:
Pituitary-adrenal function in severe depressive illness. Lancet 2, 1234-1236 (1968)

21. CARNEY, M.W., SHEFFIELD, B.F.:
Depression of the Newcastle scales, their relationship to Hamilton's scale. Brit.J.Psychiat. 121,35-40 (1972)

22. CARPENTER, W.T., BUNNEY, W.E.jr.:
Adrenal cortical activity in depressive illness. Am.J.Psychiat. 128, 31-40 (1971)

23. CARROLL, B.J., MARTIN, F.I.R., DAVIES, B.:
Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness. Brit.Med.J. 3, 285-287 (1968)

24. CARROLL, B.J., DAVIES, B.M.:
Clinical associations of 11-hydroxycorticosteroid suppression and non-suppression in severe depressive illness. Br.Med.J. 1, 789-791 (1970)

25. CARROLL, B.J., CURTIS, G.C., MENDELS, J.:
Neuroendocrine regulation in depression. I.limbic system - adrenocortical dysfunction.
Arch.Gen.Psychiat. 33, 1039-1044 (1976a)

26. CARROLL B.J., CURTIS, G.C., MENDELS, J.:
Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from non-depressed patients.
Arch.Gen.Psychiat. 33, 1051-1057 (1976b)

27. CARROLL, B.J., MENDELS, J.:
Neuroendocrine regulation in affective disorders.
In: Hormones, behavior and psychopathology (SACHAR, E.J., ed.), pp. 193-224. New York: Raven Press 1976c

28. CARROLL, B.J., CURTIS, G.C., MENDELS, J.:
Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression. Psychol.Med. 6, 235-244 (1976)

29. CARROLL, B.J., GREDEN, J.F., RUBIN, R.T., HARKETT, R., FEINBERG, M., SCHTEINGART, D.:
Neurotransmitter mechanism of neuroendocrine disturbance in depression. Acta Endocr. 89, 14 (1978)

30. CARROLL, B.J.:
Implications of biological research for the diagnosis of depression. In: New advances in the diagnosis and treatment of depressive illness (MENDLEWICZ, J., ed). Elsevier-Amsterdam: 1980a (in press)

31. CARROLL, B.J., FEINBERG, M., GREDEN J.F., HASKETT, R.F., NORMAN, J., STEINER, M., TASIKA, J.:
Diagnosis of endogenous depression: comparison of clinical research and neuroendocrine criteria. J.Affect.Dis. submitted for publication (1980b)

32. CARROLL, B.J, FEINBERG, M., STEINER, M., HASKETT, R.F., JAMES, N.Mc I, TASIKA, J.:
Diagnostic application of the dexamethasone suppression test in depressed outpatients. In: Advances in biological psychiatry (MENDLEWICZ, J., ed. Basel: Karger 1980c im press

33. CARROLL, B.J. FEINBERG, M., GREDEN, J., TASIKA, J., ALBALA, A.A., HASKETT, R.F., JAMES, N.M., KRONFOL, Z., LOHR, N., STEINER, M., DeVIGNE, J.P., YOUNG, E.:
Aspecific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardisation, validation and clinical utility.
Manuskript in Vorbereitung (1980d)

34. CARROLL, B.J., GREDEN, J.F., FEINBERG, M.: Desinhibition of cortisol secretion in depression. Prog.in Neuro-Psychopharmacol.,Abstract # 107, p. 100 (1980)

35. CHAMBERS, J.W., BROWN, W.A.: Neurotransmitter regulation of growth hormone and ACTH: effects of biogenic amines. Endocrinol. 98, 420-428 (1976)

36. CHECKLEY, S.A., CRAMMER, J.L.: Hormonal responses to methylamphetamine in depression: a new approach to the noradrenaline depletion hypothesis. Br.J.Psychiat. 131, 582-586 (1977)

37. CHECKLEY, S.A.: Corticosteroid and growth hormone responses to methylamphetamine in depressive illness. Psychol.Med. 8, 1-9 (1978)

38. CHECKLEY, S.A.: Corticosteroid and growth hormone responses to methylamphetamine in depressive illness. Psychol.Med. 9, 107-115 (1979)

39. COPPEN, A., BROOKSBANK, B.W.L., NOGUERA, R.: Cortisol in the cerebrospinal fluid of patients suffering from affective disorders. J.Neurol. Neurosurg.Psychiat. 34, 432-435 (1971)

40. COWAN, J.S.: Adrenocorticotropin secretion rates following histamine injection in adult and newborn dogs. Can.J.Physiol.Pharmacol. 53, 597-602 (1975)

41. CUELLO, A.C., HORN, A.S., McKAY, A.U.P., JUERSEN, L.J.: Catecholamines in the median eminence: new evidence for a major noradrenergic input. Nature 243, 465-467 (1973)

42. CZERNIK, A., KLEESIEK, L.K., STEINMEYER, E.M.: Änderungen neuroendokrinologischer Parameter im Verlauf von Depressionen. Ein Beitrag zur Differentialdiagnostik depressiver Syndrome. Nervenarzt (im Druck) 1980

43. DAVIES, B.M., DAVIS, K.L.: Cholinergic mechanism and anterior pituitary hormone secretion. Biolog.Psych. 15, 303-310 (1980)

44. DELITALIA, G.A., MASALA, A, ALAGNA, S., DEVILLA, L.: Effect of pyridoxine on human hypophyseal trophic hormone release: a possible stimulation of hypothalamic dopaminergic pathway. J.Clin.Endocr.Metab. 42, 603-606 (1976)

45. DOERR, P., v.ZERSSEN, D., FISCHLER, M., SCHULZ, H.: Relationship between mood changes and adrenal cortical activity in a patient with 48-hour unipolar-depressive cycles. J.Affect.Dis. 1 , 93-104 (1979)

46. DOGTEROM, J.T., VanWIMERSMA, G., DE WIED, D.: Histamine as are extremely potent releaser of varopression in the rat. Experientia 32, 659-660 (1976)

47. DYSKEN, M.W., PANDEY, G.N., CHANG, S.S., HICKS, R., DAVIS, J.M.: Serial postdexamethasone cortisol levels in a patient undergoing ECT. Am.J.Psychiat. 136, 1328-1329 (1979)

48. ENDO, M., ENDO, J., NISHIKUBO, M., YAMAGUCHI, T., HATOTANI, N.: Endocrine studies in depression. Psychoneuro-endocrinology 1, 22-31 (1974)

49. EXTEIN, I., POTTASH, A.L.C., GOLD, M.S.: TRH Test in depression. New England J.Med. 302, 923-928 (1980)

50. FEIGHNER, J.P., ROBINS, E., GUZE, S.B., WOODRUFF, R.A., WINOKUR, B., MUNOZ, R.: Diagnostic criteria for use in psychiatric reserach. Arch.Gen.Psychiat. 26, 57-63 (1972)

51. FEINBERG, M., CARROLL, B.J. STEINER, M., COMMORATO, A.: Misdiagnosis of endogenous depression with the research diagnostic criteria. Lancet i, 267 (1979)

52. FERNSTROM, J.D., WURTMAN, R.J.: Brain monoamines and reproductive function. Intern. Rev.Physiol.Reproductive Physiol.II, (GREEP, R.O., ed.), Vol. 13, pp. 23-55. Baltimore: University Park Press 1977

53. FULLER, R.W., SHODDY, H.D., MOLLOY, B.B.: Pharmacologic evidence for a serotonin neural pathway involved in hypothalamus-pituitary-adrenal function in rats. Life Sci. 19,337-345 (1976)

54. FULLER, R.W., WONG, D.I.: Inhibition of serotonin-reuptake. Federation Proc. 36, 2154-2158 (1977)

55. GALEN, R.S., GAMBINO, S.R.: Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnosis. New York: Wiley 1975

56a. GANONG, W.F., KRAMER, N., SALMON, J., REID, I.A., LOVINGER, R., SCAPAGNINI, V., BORYCZKA, A.T., SHACKELFORD, R.: Pharmacological evidence for inhibition of ACTH secretion by a central adrenergic system in the dog. Neurosci. 1, 169-174 (1976)

56b. GANONG, W.F.:
Neurotransmitters involved in ACTH secretion: catecholamines. Ann.NY Acad.Sci.297,509-517(1977)

57. GEORGE, W.F., HUSAIN, M., LOCK, J.P., KATZ, F.H.:
Failure of cyproheptadine to inhibit vasopressin-stimulated cortisol release in a patient with cushing's disease. Hormone Res. 7, 308-312(1976)

58. GIBBONS, J.L.:
Cortisol secretion rate in depressive illness. Arch.Gen.Psychiat. 10, 572-575 (1964)

59. GIBBONS, J.L., FAHY, T.J.:
Effect of dexamethasone on plasma corticosteroids in depressive illness. Neuroendocrinol.1,358-363(1966)

60. GILBERT, J.C., GOLDBERG, L.I.:
Characterization by cyproheptadine of the dopamine-induced contraction canine isolated arteries. J.Pharmac.Exptl.Therap.193, 435-442 (1975)

61. GOLD, M.S., POTTASH, A.L.C., RYAN, N., SWEENEY, D.R., DAVIES, R.K., MARTIN, D.M.:
TRH-induced TSH response in unipolar, bipolar and secondary depression: possible utility in clinical assessment and differential diagnosis. Psychoneuroendocrinol. 5, 147-155 (1980)

62. GOLDBERG, I.K.:
Dexamethasone suppression test as indicator of safe withdrawal of antidepressant therapy. Lancet, 376 (1980)

63. GRANDISON, L., GELATO, M., MEITES, J.:
Inhibition of prolactin-secretion by cholinergic drugs. Proc.soc.Brol.Med. 145, 1236 (1974)

64. GREDEN, J.F., CARROLL, B.J.:
The dexamethasone suppression test as a diagnostic aid in catatonia. Am.J.Psychiat.136,1199-1200 (1979)

65. GREDEN, J.F., ALBALA, A.A., HASKETT, R.F., JAMES, Mc I.N., GOODMAN, L., STEINER, M., CARROLL, B.J.:
Normalization of dexamethasone suppression test: a laboratory index of recovery from endogenous depression. Biol.Psych. 15, 449-458 (1980)

66. GRUEN, H., SACHAR, E.J., ALTMANN, N., SASSIN, J.:
Growth hormone responses to hypoglycemia in postmenopausal depressed women. Arch.Gen.Psychiat. 32, 31-33 (1975)

67. HEDGE,A.E., SMELIK, K. :
Corticotropin release: inhibition by intrahypothalamic inplantation of atropine. Science 159, 891-892 (1968)

68. HILLHOUSE, E.W., BURDEN, J., JONES, M.T.:
The effect of various putative neurotransmitters on the release of CRH from the hypothalamus of the rat in vitro. I. The effect of acetylcholine and noradrenaline.
Neuroendocrinol. 17, 1-11 (1975)

69. HOLSBOER, F., KLEIN, H.E., BENKERT, O., BENDER, W., SCHMAUSS, M.:
Hypothalamo-pituitary-adrenal activity in a group of one hundred heterogenic depressed patients: diagnostic validity and biochemical aspects of the cortisolresponse to dexamethasone suppression.
Prog. in Neuro-Psychopharmacology, Abstract # 297, p. 180 (1980a)

70. HOLSBOER, F., BENDER, W., BENKERT, O., KLEIN, H.E., SCHMAUSS, M.:
Diagnostic value of dexamethasone suppression test in depression. Lancet II, 706 (1980b)

71. HOLSBOER, F., KLEIN, H.E., BENDER, W., BENKERT, O., SCHMAUSS, M., ORENGO, P.:
Repeated dexamethasone suppression test during somatic treatment of depressed patients.(1980c) (in Vorbereitung).

72. INVITTI, C., DILANDRO, A., PINTO, M., CAVAGNINI, F.:
At XVI. Congress No. 7, Soc.It.Endocrinol., Abstract # 33, Bari 1976

73. JONES, M.T., HILLHOUSE, E.W., BURDEN, J.:
Effect of various putative neurotransmitters on the secretion of CRH from the rat hypothalamus in vitro: a modell of the neurotransmitters involved.
J.Endocr. 69, 1-10 (1976)

74. JONES, M.T., TIPTAFT, E.M. BRUSH, F.R., FERGUSSON, D.A.N., NEAME, R.L.B.: Evidence for dual corticosteroid-receptor mechanism in the feedback control of adrenocorticotrophin secretion. J.Endocrin. 60, 223-233 (1974)

75. JONES, M.T., HILLHOUSE, E.W.: Neurotransmitter regulation of CRH in vitro. Ann.NY Acad.Sci,297, 636-560 (1977a)

76. JONES, M.T., HILLHOUSE, E.W., BURDEN, J.L.:
Dynamics and mechanics of corticosteroid feedback at the hypothalamus and anterior pituitary gland.
J.Endocrin. 73, 405-417 (1977b)

77. JONES, M.T., TIPTAFT, E.M.:
Structure activity relationship of various corticosteroids on the feedback control of ACTH secretion.
Br.J.Pharmacol. 59, 35-41 (1977c)

78. JONES, K.N., GRANT, L.D., PRANGE, A.J., jr.:
Stimulus properties of thyrotropin-releasing hormone. Psychopharmacol. 59, 217-224 (1978)

79. KAPLANSKY, J., SMELIK, P.G.:
Analysis of the inhibition of the ACTH release by hypothalamic implants of atropins.
Acta Endocrinol. 73, 651-659 (1973)

80. KENDELL, R.E.:
The classification of depressions: a review of contemporary confusion.
Brit.J.Psychiat. 129, 15-28 (1976)

81. KILOH, L.G., ANDREWS, G., NEILSON, M., BIANCHI, G.N.:
The relationship of the syndromes called endogenous and neurotic depression. Brit.J.Psychiat. 121, 183-196 (1972)

82. KIRKEGAARD, C., BJØRUM, N.:
TSH responses to TRH in endogenous depression.
Lancet, 152 (1980)

83. KLEIN, H.E., BENDER, W., BENKERT. O., HOLSBOER, F., MAIER, H., NIEDERSCHWEIBERER, A., SCHMAUSS, M., ORENGO, P., HOFSCHUSTER, E.:
The diagnostic validity of the dexamethasone suppression test (DST) in depression. A prospective controlled study. XI.International congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology, Florenz 16. bis 20. Juni 1980

84. KLEIN, D.F.:
Endogenomorphic depression. Arch.Gen.Psychiat, 31, 447 (1974)

85. KOSLOW, S.H., STOKES, P.E., DAVIS, J.M., RAMSEY, T.A.:
Validation of the psychoneuroendocrinology of depression.
12th CINP Congress Goeteborg, Sweden, 22-26 June 1980

86. KRIEGER, D.T., SILVERBERG, A.I., RIZZO, T., KRIEGER, H.P.:
Abolition of circadian periodicity of plasma 17-OHCS levels in the cat. Amer.J.Phys. 215, 959-967 (1968)

87. KRIEGER, D.T., RIZZO, F.:
Serotonin mediation of circadian periodicity of plasma 17-Hydroxycorticosteroids.
Amer.J.Phys. 217, 1703-1707 (1969)

88. KRIEGER, D.T.:
Regulation of circadian periodicity of plasma ACTH level. Ann.NY Acad.Sci. 297, 561-567 (1977a)

89. KRIEGER, D.T.:
Serotonin regulation of ACTH secretion.
Ann.NY Acad. Sci. 297, 527-535 (1977b)

90. KURLAND, H.D.:
Steroid excretion in depressive disorders.
Arch.Gen.Psychiat. 10, 554-560 (1964a)

91. KURLAND, H.D.: Urinary steroids in neurotic and manic depression. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 115,723-725(1964b)

92. LAAKMANN, G., BENKERT, O.
Effects of antidepressants on pituitary hormones.
Depressive disorders, Symptosium Rome, 1977, pp. 255-266
Stuttgart-New York: Schattauer 1978

93. LAAKMANN, G.:
Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen depressiven Patienten.
Nervenarzt
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1980

94. LANGER, G., HEINZE, G., REIM, B., MATUSSEK, N.:
Reduced growth hormone responses to amphetamine in "endogenous" depressive patients.
Arch.Gen.Psychiat. 33, 1471-1475 (1976)

95. LANGER, G., SCHONBECK, G., KOINIG, G., LESCH, O., SCHUSSLER, M.:
Hyperactivity of hypothalamic pituitary adrenal axis in endogenous depression. Lancet ii, 524 (1979)

96. LEONHARD, K., KORFF, I., SCHULZ, H.:
Die Temperamente in den Familien der monopolaren und bipolaren phasischen Psychosen.
Psychiat.Neurol. 143, 416-434 (1962)

97. LIDDLE, G.W.:
Test of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of cushing's syndrome.
J.Clin.Endocr.Metab.20, 1539-1560 (1960)

98. LOOSEN, P.T., PRANGE,A.J., jr.:
Thyreotropin releasing hormone (TRH): a useful tool for psychoneuroendocrine investigation.
Psychoneuroendocr. 5, 63-80 (1980)

99. McCLURE, D.J.:
The diurnal variation of plasma cortisol levels in depression. J.Psychosom.Res. 10, 189-195 (1966)

100. McCLURE, D.J., CLEGHORN, R.A.:
Suppression studies in affective disorders. Can.Psychiat.Assoc.J. 13, 477-487 (1968)

101. McLEOD, W.R., CARROLL, B.J., DAVIES, B.M.:
Hapothalamic disfunction and antidepressant drugs. Br.Med.J. 2, 480-481 (1970)

102. McLEOD, W.:
Poor response to antidepressants and dexamethasone non-suppression. In: Depressive illness: some research studies (DAVIES, B., CARROLL, B., MOWBRAY, R.M., eds.), pp. 202-206. Springfield/Illinois: C.C.Thomas 1972

103. MAKARA, G.B., STARK, E.:
Effect of GABA and GABA antagonist drugs on ACTH release. Neuroendocr.16, 178-190 (1974)

104. MAKARA, G.B., STARK, E.:
The effect of cholinomimetic drugs and atropine on ACTH release.Neuroendocr. 21, 31-41 (1976)

105. Manual for: International Classification of Diseases; 8. Revision. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971

106. MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., SCHRÖDER, H-Th., SCHULTES, H., WASILEWSKI, B.:
Effect of clonidine on HGH release in psychiatric patients and controls. VI. World Congress of Psychiatry, Hawaii 1977

107. MATUSSEK, N.:
Neuroendokrinologische Untersuchungen bei depressiven Syndromen. Nervenarzt 49, 569-575 (1978)

108. MORRIS, J.B., BECK, A.T.:
The efficacy of antidepressant drugs. Gen.Psychiat. 30, 667-674 (1974)

109. MUELLER, P.S., HENINGER, G.R., McDONALD, R.K.:
Insulin tolerance test in depression. Arch.Gen.Psychiat. 21, 587-594 (1969)

110. MURPHY, D.L., CAMPBELL, I., COSTA, J.L.:
Current status of the indoleamine hypothesis of the affective disorder.In: Psychopharmacology, A Generation of Progress, pp. 1235-1248. New York: Raven Press 1978

111. NELSON, J.C., CHARNEY, D.S., VINGIANO, A.W.:
False-positive diagnosis with primary-affective-disorder. Lancet- 1252-1253 (1978)

112. NULLER, J.L., OSTROUMOVA, M.:
Resistance to inhibiting effect of dexamethasone in patients with endogenous depression.
Acta Psychiat.Scand. 61, 169-177 (1980)

113. OISHI, T.:
Possible role of brain norepinephrine in the hypothalamic hypophyseal adrenal system.
Endocrinol.Japan. 26, 399-409 (1979)

114. PERRIS, C.:
A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses.
Acta Psychiat.Scand.194, 1-189 (1966)

115. PLATMAN, S.R., FIEVE, R.R.:
Lithium carbonate and plasma cortisol response in the affective disorders. Arch.Gen.Psychiat.18, 591-594 (1968)

116. PLONK, J.W., BIVENS, C.H., FELDMAN, J.M.:
Inhibition of hypoglucemia-induced cortisol secretion by the serotonin antagonist cyproheptadine.
J.Clin.End.Metab. 38, 836-840 (1974)

117. POLLERI, A., McLEOD, R.M.:
Neuroendocrinology: biological and clinical aspects.
Proceedings of the Serono Symposia 19, 154-185(1979)

118. PRANGE, A.J. jr., WILSON, I.C., LARA, P.P., ALLTOP, L.B., BREESE, G.R.:
Effects of tyrotropin-releasing hormone in depression.
Lancet, 999-1002 (1972)

119. PRANGE, A.J.jr., LOOSEN, P.T., NEMEROFF, C.B.:
Peptides: application to research in nervous and mental disorders. New Frontiers of Psychotropic Drug research, 117-189 (1979)

120. RIZZO, N.D., FOX, H.M., LAIDLAW, J.C.:
Concurrent observations of behavior changes and of adrenocortical varations in a cyclothymic patient during a period of 12 months. Ann.Int.Med.41, 798-815 (1954)

121. RUBIN, R.T.:
Persönliche Mitteilung (1980)

122. RUDOLPH, C., RICHARDS, G.E., KAPLAN, S., GANONG, F.:
Effects of histamine on the secretion of ACTH, growth hormone and renin in dogs.
Neuroendocrinol. 29, 169-177 (1969)

123. SACHAR, E.J., MASON, J.W., KOLMER, H.S., ARTISS, K.L.:
Psychoendocrine aspects of acute schizophrenic reactions.
Psychosom.Med. 25, 510-537 (1963)

124. SACHAR, E.J., FINKELSTEIN, J., HELLMAN, L.:
Growth hormone responses in depressive illness: I.
Response to insuline tolerance test.
Arch.Gen.Psychiat. 25, 263-269 (1971)

125. SACHAR, E.J., HELLMAN, L., ROFFWARF, H., HALPERN, F.,
FUKUSHIMA, D., GALLAGHER, T.:
Disrupted 24 hour patterns of cortisol secretion in
psychotic depression. Arch.Gen.Psychiat.28,19-24(1973)

126. SACHAR, E.J.:
Twenty four hour cortisol patterns in depressed
and manic patients. Progress in Brain Research 42,
82-91 (1975)

127. SACHAR, E.J., ASNIS, G., SWAMI, N.R., HALBREICH, V.,
TABRIZI, M.A., HALPERN, F.S.:
Dextroamphetamine and cortisol in depression. Morning
plasma cortisol levels suppressed. Arch.Gen.Psychiat.
37, 755-757 (1980)

128. SCAPAGNINI, V., VanLOON, G.R., MOBERG, G.P., GANONG, W.F.:
Effect of α-methyl-tyrosine on the circadian variation
of plasma corticosterone in rats.
Europ.J.Pharmacol. 11, 266-268 (1970)

129. SCAPAGNINI, V., MOBERG, G.P., VanLOON, G.R., DeGROOT, I.,
GANONG, W.F.:
Relation of brain 5-HT content to the diurnal variation
in plasma corticosterone in the rat.
Neuroendocrinol. 7, 90-96 (1971)

130. SCAPAGNINI, V., PREZIOSI, P.:
Receptor involment in the central noradrenergic inhibition
of ACTH secretion in the rat. Neuropharmacol.12,
57-62 (1973)

131. SCAPAGNINI, V.L., ANNUNZIATO, L., LOMBARDI, G., OLIVER,
C., PREZIOSI, P.:
Time-course of the effect of alpha-methyl-p-tyrosine on
ACTH secretion. Neuroendocrinol.20, 243-249 (1975)

132. SCHILDKRAUT, J.J.:
The catecholamine hypothesis of affective disorders:
a review of supporting evidence. Am.J.Psychiat. 122,
509-522 (1965)

133. SCHILDKRAUT, J.J.:
Current status of the catecholamine hypothesis of affective disorders.In: Psychopharmacology, A Generation of Progress, pp. 1223-1234. New York: Raven Press 1978a

134. SCHILDKRAUT, J.J., ORSULAK, P.J., SCHATZBERG, A.F., GUDEMAN, J.E., COLE, J.O., ROHDE, W.A., LA BRIE, R.A.:
Toward a biochemical classification of depressive disorders (I).Arch.Gen.Psychiat.35,1427-1433 (1978b)

135. SCHILDKRAUT, J.J., ORSULAK, P.J., LA BRIE, R.A., SCHATZBERG, A.F., GUDEMAN, J.E., COLE, J.O., ROHDE, W.A.:
Toward a biochemical classification of depressive disorders (II).
Arch.Gen.Psychiat.35, 1436-1439(1978c)

136. SCHLESSER, M.A., WINOKUR, G., SHERMAN, B.M.:
Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness distinguished by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. Lancet, 739-741 (1979)

137. SCHLESSER, M.A., WINOKUR, G., SHERMAN, B.M.:
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. Arch.Gen.Psychiat. 37, 737-743 (1980)

138. SHOPSIN, B., GERSHON, S.:
Plasma cortisol response to dexamethasone suppression in depressed and control patients.
Arch.Gen.Psychiat. 24, 320-326 (1971)

139. SHULMAN, R., DIEWOLD, P.:
A two-dose dexamethasone suppression test in patients with psychiatric illness.
Can.Psychiat.Assoc.J.(Canada) 22, 417-422(1977)

140. SPITZER, R.L., ENDICOTT, J., ROBINS, E.:
Research diagnostic criteria: rational and reliability. Arch.Gen.Psychiat.35,773-782(1978)

141. STOKES, P.E.:
Pituitary suppression in psychiatric patients.
Presented at the Endocrine Society (USA), 48th Meeting (1966)

142. TRASKMAN, L., TYBRING, G., AGSBERG, M., BERTILSSON,L., LANTTO, O., SCHALLING, D.:
Cortisol in the CSF of depressed and suicidal patients.
Arch.Gen.Psychiat.37, 761-767 (1980)

143. VanLOON, G.R., SCAPAGNINI, V., COHEN, R., GANONG, W.F.:
Effect of intraventricular administration of adrenergic drugs on the adrenal venous 17-Hydroxycorticosteroid response to surgical stress in the dog.
Neuroendocrinol. 8, 257-272 (1971a)

144. VanLOON, G.R., HILGER, L., KING, A.B., BORYCZKA, A.T., GANONG, W.F.:
Inhibitory effect of L-dihydroxyphenylanine on the adrenal venous 17-Hydroxycorticosteroid response to surgical stress in dogs.
Endocrinol. 88, 1404-1414 (1971b)

145. VanLOON, G.R.:
Brain catecholamine and ACTH secretion. In: Frontiers in Neuroendocrinology (GANONG, W.F., MARTINI, L., eds.), pp. 209-247. New York-Oxford: Univ.Press 1973

146. VECCHIO, T.J.:
Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations.
New Engl.J.Med. 274, 1171-1173(1966)

147. VERNIKOS-DANELLIS, J., KELLAR, K.J., KENT,D., GONZALES,C., BERGER, P.A., BARCHAS, J.D.:
Serotonin involvement in pituitary-adrenal function.
Ann.NY Acad.Sci.297, 518-526 (1977)

148. WILCOX, C.S., AMINOFF, M.J., MILLAR, J.G.B., KEENAN,J., KREMER, M.:
Circulating levels of ACTH and cortisol after infusion of L-Dopa, dopamine and NA in man.
Clin.Endocr. 4, 191-198 (1975)

149. WINOKUR, G.:
Genetic findings and methodological considerations in manic-depressive disease.
Br.J.Psychiat.117, 267-274 (1970)

150. WINOKUR, G., CADORET, R., DORZAB, J.:
Depressive disease: a genetic study.
Arch.Gen.Psychiat. 24, 135-144 (1971)

151. WINOKUR, G.:
Depression-spectrum disease: description and family study. Compr.Psychiat. 13, 3-8 (1972)

152. WINOKUR, G., BEHAR, D., VanVALKENBURG, C.:
Is a familial definition of depression both feasible and valid? J.Nerv.Ment.Dis.166, 764-768 (1978)

153. WINOKUR, G.:
Familial (genetic) subtypes of pure depressive disease. Am.J.Psychiat.136, 911-913 (1979a)

154. WINOKUR, G.:
Unipolar depression: is it divisible into autonomous subtypes? Arch.Gen.Psychiat.36, 47-52 (1979b)

155. WOOLF, P.D., LEE, L.:
Effect of the serotonin precusor tryptophan on pituitary hormone secretion. J.Clin End. Metab, 45, 123-133 (1977)

156. ZISOOK, S., CLICK, M.,jr., JAFFE, K., OVERALL, J.E.:
Research criteria for the diagnosis of depression. Psychiat.Res. 2, 13-23 (1980)

Herrn Professor Dr. Hanns Hippius danke ich, daß er mir die Durchführung der vorliegenden Arbeit an der Klinik ermöglicht hat.

Für Ratschläge und wertvolle Anregungen bei speziellen Fragestellungen danke ich Herrn Professor Dr. Otto Benkert.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Florian Holsboer für die Überlassung des Themas und für die Betreuung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Name:	Pilar ORENGO
geb.:	13.1.1954
Geburtsort:	Madrid, Spanien
Familienstand:	led.
Vater:	Francisco ORENGO
Mutter:	Maria Josefa GARCIA
Schulbildung:	1958 - 1971 Deutsche Schule Madrid
Abschluß:	1971 Abitur
Studium:	1972 - 1979 Medizinische Fakultät Complutense Universität Madrid
	1979 Approbation
	Seit Anfang 1980 an der Psychiatrischen Klinik der Universität München